This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.
+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.
+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.
+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`

Digitized by Google

HARVARD UNIVERSITY

HARVARD COLLEGE

SCIENCE CENTER
LIBRARY

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

ZEITSCHRIFT

FÜR

BIOLOGIE

VON

W. KÜHNE, UND C. VOIT,
O. Ö. PROFESSOR DER PHYSIOLOGIE IN HEIDELBERG, O. Ö. PROFESSOR DER PHYSIOLOGIE IN MÜNCHEN.

NEUE FOLGE: ELFTER BAND.
DER GANZEN REIHE: NEUNUNDZWANZIGSTER BAND.

MÜNCHEN UND LEIPZIG 1892.
DRUCK UND VERLAG VON R. OLDENBOURG.

Digitized by Google

Digitized by Google

Inhalt.

Seite

Erfahrungen über Albumosen und Peptone. Von W. Kühne 1

Ueber die Entwicklung der motorischen Nervenendigung. Von Dr. Carl Mays. (Mit Tafel I und II) 41

Ueber die Folgen der Pankreasexstirpation beim Hund. Von Dr. med. Wilh. Sandmeyer, Privatdocenten an der Universität Marburg. Aus dem physiologischen Institut zu Marburg 86

Zur Frage nach der Bedeutung des Asparagins als Nahrungsstoff. Von Dr. S. Gabriel. Mittheilung aus dem thierchemischen Institut der Universität Breslau 115

Bemerkung zu der Mittheilung von Dr. S. Gabriel. Von Karl Voit . . 125

Ueber den Stoffwechsel bei Diabetes mellitus. Von Dr. Fritz Voit. Aus dem physiologischen Institute zu München 129

Ueber das Verhalten der Galactose beim Diabetiker. Von Dr. Fritz Voit. Aus dem physiologischen Institut zu München 147

Die Eiweisszersetzung beim Menschen während der ersten Hungertage. Von Dr. W. Prausnitz. Aus dem physiologischen Institute zu München . 151

Die Abstammung des beim Phlorhizindiabetes ausgeschiedenen Zuckers. Von Dr. W. Prausnitz. Aus dem physiologischen Institute der Universität München 168

Phlorhizindiabetes beim Frosche. Von Max Cremer. Aus dem physiologischen Institut zu München 175

Ueber verschiedenartige Chitine. Von Dr. N. P. Krawkow. Aus dem Laboratorium für allgemeine und experimentelle Pathologie der militärmedicinischen Akademie zu St. Petersburg. (Mit Tafel III) 177

Ueber den kleinsten Gesichtswinkel. Von E. A. Wülfing in Tübingen 199

Untersuchungen über die Ursache der Rhythmicität der Herzbewegungen. Von Dr. med. Karl Kaiser. (Mit Tafel IV) 203

Stoffwechselversuche an einem Mädchen im Alter von 1 Jahr u. 2 Monaten. Von Dr. W. Camerer 227

Entgegnung auf ein Referat, betr. Harnsäurebestimmung und die Differenz zwischen Gesammtstickstoff und Hüfner-Stickstoff. Von Dr. W. Camerer. 233

Digitized by Google

Seite

Versuche über die Methode der Harnstoffbestimmung nach Hüfner. Von Dr. W. Camerer 239

Ein Beitrag zur Resorption durch die Blutgefässe. Von Dr. Leon Asher, Assistenzarzt an der Ohrenklinik. Aus dem physiologischen Institute der Universität Heidelberg 247

Phlorhizin-Versuche am Carenz-Kaninchen. Ein Beitrag zur Lehre von der Entstehung von Traubenzucker im Organismus aus zerfallendem Eiweiss. Von Max Cremer und Ad. Ritter. Aus dem physiologischen Institut zu München 256

Ueber Resorption und Secretion im Magen und deren Beeinflussung durch Arzneimittel. Von Dr. med. et phil. J. Brandl, Assistent des Institutes. Aus dem pharmakologischen Institute zu München 277

Erfahrungen über Albumosen und Peptone. Von W. Kühne 308

Beiträge zur Frage der Secretion und Resorption im Dünndarm. Von Dr. Fritz Voit. Aus dem physiologischen Institute zu München 325

Stoffwechselversuche an meinen Kindern. Von Dr. W. Camerer . . . 398

Studien über Glykogen. Von W. Saake, approb. Arzt aus Wolfenbüttel. Aus dem physiologischen Institut der Universität Heidelberg 429

Ueber das Verhalten einiger Zuckerarten im thierischen Organismus. Von Max Cremer. Aus dem physiologischen Institute zu München . . . 484

Ueber die Wirkung des Kochsalzes auf die Verdaulichkeit und den Umsatz des Eiweisses. Von Dr. S. Gabriel. Mittheilung aus dem thierchemischen Institute der Universität Breslau 554

Digitized by Google

MAR 3 1892

Erfahrungen über Albumosen und Peptone.

Von
W. Kühne.

I. Reinigung der Peptone von Albumosen.

Die Trennung dieser Körper geschieht bekanntlich durch Aussalzen mit neutralem Ammonsulfat, wodurch die Albumosen bei richtiger Ausführung vollkommen gefällt werden, während sich von den Peptonen nichts ausscheidet. So einfach das Verfahren scheint, so hat sich doch schon bei den Untersuchungen von Chittenden und mir herausgestellt, dass die mit Ammonsulfat gesättigten Lösungen nach Beseitigung des Salzes häufig Peptonpräparate lieferten, die von Neuem ausgesalzen nochmals mehr oder minder beachtenswerthe Albumosefällungen gaben. [1]) Da die Erscheinung in andern Fällen ausblieb, so war entweder auf irgendwelche bei dem Verfahren nicht genügend beachtete Umstände zu schliessen, welche die totale Abscheidung gelegentlich vereitelten, oder auf eine Rückverwandlung des Peptons in Albumose. Mit vielen Andern hielten wir die letztere Annahme im Allgemeinen für zulässig und in unserem Falle anfangs für die wahrscheinlichere, weil zufälliges Eindampfen des Peptons mit kleinen Mengen Schwefelsäure die erneute Fällbarkeit begünstigt hatte. Aus den Arbeiten Neumeister's [2]) ergab sich jedoch, dass der vollständigen Albumosefällung an sich gewisse Schwierigkeiten entgegenstehen.

Von der Nothwendigkeit, die Lösungen nicht nur mit Ammonsulfat vollkommen zu sättigen, sondern auch eine möglichst grosse Menge gesättigter Salzlösung zu nehmen, so dass möglichst viel

1) Diese Zeitschrift 1886, Bd. 22 S. 452 u. f.

2) Diese Zeitschrift Bd. 24 S. 267.

Digitized by Google

gelöstes Salz im Verhältniss zur auszusalzenden Substanz vorhanden ist, braucht hier kaum mehr geredet zu werden, denn es war dies für die mit der Methode des Aussalzens Vertrauten fast selbstverständlich, nachdem wir es einmal für die Abscheidung einiger Albumosen mit Kochsalz festgesellt hatten.[1]) Immerhin bedauern wir, dieses Umstandes nicht bei der von Wenz eingeführten Reinigung des Peptons mit Ammonsulfat wieder ausdrücklich gedacht zu haben, da seine Vernachlässigung neuere Irrthümer mit herbeigeführt hat.

Da wir bei unsern früheren Arbeiten nicht zu concentrirte Lösungen ausgesalzen hatten und dennoch oft albumosehaltige Peptone bekamen, so blieb nach etwas Anderem zu suchen, das von Einfluss gewesen sein konnte. Gewöhnlich war das Aussalzen, wie schon früher, so lange man sich noch des Kochsalzes bediente, bei saurer Reaction vorgenommen und Neumeister hat darauf später besonderes Gewicht gelegt. Ich entsinne mich aber und finde es in unsern Tagebüchern bestätigt, dass das Ansäuern zuweilen erst während des Siedens ursprünglich alkalischer Lösungen mit dem Salze geschah und hierin steckte der kleine Kunstgriff, dessen es zur vollständigen Entfernung der Albumosen aus den gebräuchlichen Verdauungsmischungen bedarf. Die schwerer fällbaren Reste lassen sich nämlich zu einem Theile nur aussalzen bei alkalischer Reaction, zum anderen bei saurer. Zufällig hatten wir dies in der genannten, allerdings nicht weiter rathsamen Weise erreichen können, da die sich in dem alkalischen Brei ausscheidenden Albumosen harzige, nachher beim Zusetzen der Essigsäure schwer angreifbare Krusten und am Rande aufsteigende Rinden bilden; um jederzeit befriedigend dazu zu gelangen, empfiehlt sich dagegen das folgende Verfahren:

Die hinreichend verdünnte, von Albuminaten und coagulabelen Stoffen befreite Verdauungslösung wird zuerst bei nahezu neutraler Reaction in der Siedehitze mit Ammonsulfat gesättigt, nach dem Abkühlen von den Salz- und Albumoseauscheidungen getrennt, wider erhitzt, nach begonnenem Sieden mit Ammoniak und Ammoncarbonat kräftig alkalisch gemacht, von Neuem in der Hitze mit

1) Ibid. Bd. 20 S. 17.

Digitized by Google

dem Sulfat gesättigt, nach dem Abkühlen von der zweiten Albumoseausscheidung abfiltrirt, zum dritten Male erhitzt, bis der Geruch nach Ammoniak verschwunden ist, nochmals mit dem Salze heiss gesättigt und nunmehr mit Essigsäure deutlich angesäuert, worauf eine dritte Albumosefällung hauptsächlich während des Abkühlens erfolgt. Die Mengen der sich nach einander ausscheidenden Albumosen sind begreiflich je nach dem Ausgangsmaterial sehr verschieden, bei Pepsinverdauungslösungen grösser als bei pankreatischen, grösser im Allgemeinen nach längerer Verdauung, auch je nach den in Verdauung gegebenen Albuminen sehr verschieden; überraschend gross ist namentlich der erst in Gegenwart von Essigsäure auszusalzende Antheil von Auflösungen des Eieralbumins durch Trypsin. Es wird sich der Mühe lohnen, die im 2. und 3. Stadium ausfallenden Albumosen später genauer und einzeln zu untersuchen. Ich habe mich vorerst begnügt festzustellen, dass sie in Wasser löslich sind, mit Chlornatrium und Salpetersäure in der Kälte gefällt, beim Kochen wieder gelöst werden, z. Th. mit Steinsalz oder mit diesem und Essigsäure sich ausscheiden, dass sie die Biuretreaction geben, kurz das allgemeine Verhalten der Albumosen zeigen.

Was sich nur durch Essigsäure und Ammonsulfat ausscheiden lässt, ist in der Regel ganz oder zum grossen Theile beim Sieden der Mischung löslich, und kann daher nur durch gründliches Abkühlen entfernt werden. Auch ist dieser Antheil in überschüssiger Säure löslich und nicht etwa wegen der Verdünnung, wie man erkennt, wenn man eine für diese Arbeiten überhaupt vorräthig zu haltende, mit Ammonsulfat gesättigte Essigsäure von 30 % anwendet. Da die zuletzt an die Reihe kommende Albumose ferner nur mit einem gewissen, nicht zu kleinen Quantum Säure ausfällt, das sich nicht von vornherein ermessen lässt, so bleibt es immer einer gewissen Uebung überlassen, ob man sein Ziel vollkommen erreicht.

Einzelne Proben mit Ammoniak etwas zurück zu neutralisiren oder stärker anzusäuern und bei etwa auftretenden leichten Trübungen die ganze Masse zu korrigiren, ist rathsam; oder es kann auch ein Säureüberschuss durch das ohnehin zu empfehlende

Digitized by Google

spätere Verjagen der Essigsäure durch Eindampfen unschädlich gemacht werden. Hauptsache bleibt jedoch die Untersuchung des schliesslich zu isolirenden Peptons.

Wie bekannt ist die Entfernung der grossen Mengen Ammonsulfats ein sehr lästiges Geschäft. Ich habe es in folgender Weise zu erleichtern gesucht. Man entfernt das Salz soweit möglich durch heftiges Sieden und Eindampfen mit dem Rührer, saugt die concentrirte Lösung von den Krystallen ab und versetzt sie mit etwa $^1/_5$ Vol. Alkohol. Die von der neuen Salzmasse abgesogene trübe Flüssigkeit scheidet sich alsbald in eine obere alkoholreichere und eine untere salzreichere Schicht. Indem man die letztere wieder mit Alkohol bis zur beginnenden Salzfällung behandelt und so fortfährt an den mit dem Scheidetrichter zu trennenden Schichten, bleibt endlich nur ein geringer Rest schwerer salzreicher Lösung übrig. Die leichteren alkoholreichen Schichten vereinigt enthalten relativ wenig Ammonsulfat neben reichlich Pepton und lassen in eine Kältemischung gestellt noch einen guten Theil Salz auskrystallisiren. Was nun übrig bleibt, wird durch Kochen vom Alkohol und durch weiteres Sieden mit Bariumcarbonat, dessen es jetzt nur mässiger Mengen bedarf, vom Sulfat befreit. Die so gewonnene Baryt enthaltende Lösung kann von diesem durch genaues Ausfällen mit Schwefelsäure befreit werden; ich habe aber bemerkt, dass derselbe sich aus dem Barytpepton oft entfernen lässt durch blosses Sieden der bereits ziemlich concentrirten Lösung mit Ammoniumcarbonat unter starkem Zusatz von Ammoniak. Wenn man daher schon während der Behandlung mit Bariumcarbonat reichlich Ammoniak und kohlensaures Ammoniak zusetzt, kann man es angenehmer Weise erleben, dass sich die Peptonlösung nicht nur frei von Sulfaten erweist, sondern auch gleich ganz frei von Baryt. Nicht in allen Fällen jedoch wollte es glücken, aus dem Bariumpeptonat auf so einfache Weise freies Pepton zu erhalten, wofür ich die Gründe, obschon es am häufigsten nach Trypsinverdauung eintrat, nicht anzugeben weiss, und es blieb dann nichts übrig, als die mühsame genaue Abscheidung mit Schwefelsäure.

An der Auflösung des so isolirten Peptons zeigt sich nun sofort, ob sie albumosefrei ist oder nicht. Man hat sie nur auf

Digitized by Google

1—2 % verdünnt derselben dreifachen Behandlung des Aussalzens unter wechselnder Reaction und Beobachtung der übrigen Bedingungen zu unterwerfen, wie vorher das Rohmaterial, um die kleinste Spur einer Verunreinigung durch Albumose an Trübungen oder Niederschlägen zu entdecken, während sie vollkommen frei davon ist, wenn sie in allen Stadien des Verfahrens klar bleibt. Dann gibt sie auch nach dem von Pekelharing für so entscheidend gehaltenen Ausdialysiren, das man zu beliebiger Zeit unterbrechen kann und in jeder Concentration, die man der ausdialysirten Lösung durch Eindampfen ertheilen mag, weder mit Ammonsulfat allein, noch bei einer dritten Erneuerung unseres ganzen, weit zuverlässigeren Verfahrens des Aussalzens, als es Pekelharing kannte, keine Spur von Albumosefällung. Ich darf dies um so sicherer behaupten, als ich die Proben mit recht grossen Substanzmengen angestellt habe und unter viel günstigeren Bedingungen, als Pekelharing, der nur salzgesättigte Lösungen dialysirte und deren ganzen Ballast neben vermuthlich sehr wenig Pepton zu bewältigen hatte. Ergibt die Prüfung noch irgendwelche Albumosereste, so pflegt einmalige Wiederholung des Reinigungsverfahrens dieselben vollkommen zu beseitigen.

Nicht alle durch Ammonsulfat in Peptonlösungen zu bewirkenden Ausscheidungen bestehen indess aus Albumosen, und ebensowenig kann man behaupten, dass alle albumosenfreien Peptone damit absolut klar blieben. Bekanntlich bräunen sich solche Lösungen beim Abdampfen auf dem Wasserbade stark und um so mehr, je öfter man den Rückstand wieder löst und concentrirt. Man wird daher kaum ein trockenes Peptonpräparat finden, das nicht Trübungen mit dem Salze gäbe. Diese gesammelt und mit gesättigtem Ammonsulfat sorgfältig ausgewaschen, sind in Wasser theilweise, in verdünntem Alkali ganz löslich und geben die sog. Xanthoproteïnreaction, aber auch bei sorgfältigster Ausführung und Beobachtung in Schichten von 10 cm keine erkennbare Biuretreaction. Es handelt sich hier um eine jener braunen Materien, die während des Abdampfens so vieler Substanzen thierischen Herkommens bei höherer Temperatur entstehen. In bemerkenswerthem Grade werden daher braun gewordene Peptone durch Aussalzen entfärbt. Dass

Digitized by Google

man die Entstehung dieses Productes vermeiden könne, war zu erwarten, und es ist mir auch geglückt, indem ich durch Aufkochen sterilisirte verdünnte Lösungen aseptisch bei 40—50° C. eindampfte. Der feste Peptonfirniss sah in diesem Falle aus wie heller Honig und blieb bei den Albumosenproben so klar, wie die ursprüngliche, nicht stärker concentrirt gewesene Lösung. Die Bräunung auf dem Wasserbade und die damit verbundene Fällbarkeit durch Ammonsulfat wird ohne Zweifel etwas begünstigt durch schwaches Ansäuern mit Schwefelsäure, aber doch nicht in dem Grade, um daraus unsere ersten Beobachtungen der abermaligen Fällbarkeit von gereinigten Peptonen durch Aussalzen erklären zu können. Und da auch durch die Säure nur jene dunkle, die Biuretreaction nicht gebende Substanz entsteht, während die früher von uns erhaltene, wie wir festzustellen nicht versäumt hatten, [1]) die wesentlichen Albumosenreactionen gab, so muss unsere Eingangs erwähnte ehemalige Deutung der Thatsache aufgegeben werden.

Über die durch Ammonsulfat überhaupt abscheidbaren Stoffe bleibt noch etwas anderes zu erörtern, umsomehr, als Pekelharing, der auf dieselben als Albumosen in einem besonderen Sinne Werth gelegt hat, nicht erwähnt, wie er ihre Albumosennatur festgestellt habe. Indem ich dem Autor auch auf dem weniger empfehlenswerthen Wege folgte, Peptone ohne weiteres mitsammt der gesättigten Ammonsulfatlösung zu dialysiren, bemerkte ich, dass völlig albumosefreie Präparate nach der Dialyse von Neuem mit dem Salz versetzt, immer sehr merkliche Niederschläge gaben. Dieselben bestanden jedoch zum grössten Theile aus krystallisirtem Gyps, zum andern aus amorphen Kalkverbindungen. Das Heidelberger Leitungswasser gilt mit Recht für weiches Wasser, ohne jedoch ganz kalkfrei zu sein und liefert mit Ammonsulfat selbstverständlich Gyps. Da die Dialyse immer nach unserer Methode in Pergamentschläuchen in fliessendem Wasser geschah, konnte sich der Gyps trotz dem geringen Kalkgehalt in 2—3 Tagen in unerwartet grosser Menge bilden. Das Kalksulfat wird aber aus seiner Lösung, die überdies bei Anwesenheit organischer Stoffe,

1) Diese Zeitschr. 1886, B. 22 S. 499.

Digitized by Google

wie der unserigen, viel concentrirter sein kann, als in reinem Wasser, durch Sättigen mit Ammonsulfat vortrefflich ausgeschieden.

Es liegt mir fern, anzunehmen, dass dieser Gyps in Pekelharing's Versuchen Bedeutung gehabt habe, oder dass er übersehen worden sei, da das Utrechter Wasser vielleicht kalkfrei ist oder durch destillirtes ersetzt wurde; für die spärlichen Albumosen, die nach unserem Verfahren gereinigte Peptone noch enthalten können, verdiente jene Ausscheidung aber alle Beachtung, denn was es nach gelegentlich missglücktem Operiren daneben oder überhaupt jemals an Albumose gab, war so unbedeutend, dass der Nachweis immer etwas umständlich wurde. Um auf Fällbarkeit mit Na Cl und Essigsäure oder mit Na Cl und Salpetersäure nebst der Löslichkeit dieser Fällung beim Erhitzen und ihre Wiederkehr beim Abkühlen zu prüfen, war die Menge in der Regel zu gering und es blieb dann nur die Biuretreaction neben der Xanthoproteïnfärbung übrig. Die letzteren Reactionen waren aber erst anzustellen, nachdem der Niederschlag auf dem Filter mit sorgfältig gesättigtem Ammonsulfat bis zum Schwinden dieser Reactionen im Filtrat ausgewaschen worden, um das Pepton, das dieselben ebenfalls gibt, vollkommen zu entfernen.

Dennoch bezweifle ich nicht, dass Pekelharing wirklich Albumose der zweiten Aussalzung in seinen dialysirten Lösungen vor sich hatte, denn seine erste war sicher sehr unvollkommen und nicht nur, weil sie in zu concentrirter Lösung geschehen war, sondern weil er auf die Bedeutung der Reaction dabei, selbst der sauren, auf die ihn Neumeister aufmerksam gemacht hatte, wie er ausdrücklich angibt, überging. Den Nachweis aber, dass seine Substanzen frei waren von Stoffen, die eine ganze Anzahl von Reactionen mit den Albumosen gemein haben und doch keine sind, durfte man erwarten.

Zur Stütze seiner Ansicht, dass Pepton verunreinigte Albumose sei, beruft sich der Autor weiter auf die von Neumeister gefundene[1]) besondere Albumose, die durch Ammonsulfat überhaupt nicht vollkommen abzuscheiden sei. Hier muss man fragen, wie es komme, dass er bei seiner Untersuchung nicht auf diese Albumose stiess. War sie vorhanden, so musste er es beim Auswaschen seiner Nieder-

1) l. c.

Digitized by Google

schläge merken, deren Waschlösungen fort und fort hätten Biuretreaktion geben müssen, der Art, dass er nicht mehr von dem Gelingen der Entfernung seiner hypothetischen, die Albumose in Ammonsulfat löslich haltenden Stoffe durch Dialyse hätte reden können; und wenn dies nicht der Fall war, so wurde ihm der Neumeister'sche Körper, weil in seinen Verdauungslösungen gar nicht vorhanden, als Argument unbrauchbar.

Ich habe über diesen Punkt eigene Untersuchungen vorgenommen. Einige Gramm reiner Protoalbumose (aus Fibrin) wurden mit gereinigtem Pepsin und H Cl 0,4 % mehrere Tage verdaut und die Ausfällung mit Ammonsulfat zuerst bei neutraler Reaction versucht. Sie war unvollkommen, wie sich bei weiterer Behandlung in alkalischer und saurer Lösung ergab. Die vereinigten Fällungen wurden von Neuem derselben dreifachen Behandlung unterworfen, die Niederschläge wiedervereinigt und mit gesättigtem Ammonsulfat gewaschen. In der Meinung, dass die fragliche Albumose wenigstens bei alkalischer Reaction, die Neumeister nicht versucht hatte, vollkommen auszusalzen sei, war ich überrascht, das Gegentheil zu finden. Die Waschlösung gab tage- und wochenlang fortwährend Biuretreaction. Mehrfach habe ich den Versuch wiederholt und stets mit gleichem Resultat.

Wie man sieht, gab es manche Gründe die aus den Peptonen in letzter Instanz durch Ammonsulfat fällbaren Stoffe genauer zu untersuchen, als es von anderer Seite geschehen ist, namentlich die äusserste Sorgfalt beim Auswaschen zu beobachten und es ist dies auch in dem wesentlichen Punkte zunächst nicht resultatlos geblieben, dass man in der That in vielen Verdauungen nicht von der Neumeister'schen Albumose gestört wird; denn sämmtliche bei den hier mitgetheilten und noch mitzutheilenden Peptonprüfungen erhaltenen Albumosefällungen liessen sich von jeder Spur Biuretreaction gebender Stoffe durch Auswaschen befreien. Möglich, dass die Neumeister'sche Albumose durch Umwandlung in Pepton bereits geschwunden war. Jedenfalls bedarf diese Albumose erneuter Bearbeitung, denn ich halte es für möglich, dass sie unter gewissen Bedingungen doch vollkommen durch Ammonsulfat abgeschieden und darin weiterhin unlöslich gefunden werde, vielleicht

Digitized by Google

wenn man als Waschflüssigkeit richtig angesäuerte oder alkalisirte Salzlösung verwenden wird.

Sollten die vorstehenden Einwendungen gegen Pekelharing's Versuche zu streng und detaillirt scheinen, so darf ich zu erwägen bitten, dass sie durch das Fehlen aller Angaben nicht nur über die Albumosennatur der von ihm im Pepton beobachteten Verunreinigung, sondern auch über die Quantität der letzteren provocirt sind. War diese bedeutend, wie wohl anzunehmen, so konnte sie allerdings auch ohne die feine Biuret- und andere Farbenreactionen als Albumose erkannt werden. Uns lag es dagegen ob zu zeigen, wie man zu verfahren habe bei den kleinsten Mengen und damit auf eine scharfe Untersuchung in Zukunft zu drängen, schon weil Pekelharing ohne Zweifel bei weiterer Arbeit immer albumoseärmeres Pepton gewinnen und unserer Methoden dann bedürfen wird.

Ueber die Herstellung der hier verwendeten, zunächst unreinen Peptonlösungen ist kurz zu bemerken, dass sie durch energische und längere Verdauung gewonnen wurden, um im Verhältniss zum Pepton möglichst wenig Albumosen zu erhalten. Das Ausgangsmaterial war in bekannter Weise gereinigtes Fibrin. Mit Pankreasextracten oder Trypsinlösung genügten 1—2 Tage um sehr albumosenarmes Antipepton zu erzielen, aus dem jedoch die Amidosäuren u. A. entfernt werden mussten. Es ist nicht unzweckmässig dies zum Theile durch das Aussalzen selbst zu bewirken. Die ersten Antheile des aus der mässig angesäuert gekochten Mischung auskrystallisirten Tyrosins werden zuvor beseitigt, worauf sogleich mit dem Aussalzen zu beginnen ist. Bei dem darauf folgenden Concentriren und Abkühlen scheidet sich mit den Salzkrystallen in grosser Menge Leucin aus und so fort bei allen weiteren Operationen. Eine oder mehrere letzte Extractionen des fertigen Peptons mit siedendem Alkohol bleiben freilich noch nöthig. Ich pflege die Entfernung der Amidosäuren zuletzt daran zu erkennen, dass der Alkohol sich nicht mehr färbt, denn wenn auch das erste farblose Extract noch die bekannten Krystallisationen beim Abkühlen oder Eindampfen absetzt, so pflegt es doch das Folgende nicht mehr zu thun. Die Erfahrung muss indess noch lehren, ob es in Wahrheit gelingt, Antipepton absolut frei von Amidosäuren zu gewinnen, da

Digitized by Google

ich beobachtet habe, dass annähernd trockene Päparate, die wir in diesem Sinne für rein hielten, nach jahrelangem Aufbewahren hier und da mikroskopisch erkennbare Tyrosinkrystalle zeigten.

Trypsinverdauungen ganz ohne Albumosereste zu erzielen, ist mir auch nach monatelanger Wirkung nicht gelungen; es blieb immer etwas durch Ammonsulfat fällbares übrig, das allerdings zum Theil das Trypsin selbst ist, dessen Menge aber, wo man mit abgewogenem reinen Trypsin gearbeitet hat, dieses, so gering sie im Ganzen auch sein mag, stets übertrifft und die Charaktere der Albumosen aufweist.

Mit Pepsin erzielt man reichliche Peptonbildung bekanntlich nicht so leicht; es bedarf dazu grosser Mengen verdünnter Säure und sehr wirksamen reichlichen Enzyms. Soweit ich Pekelharing's Versuchen, trotz meiner Bedenken gegen deren Ausführung, nachzugehen hatte, habe ich mich des gewöhnlichen, für uns längst obsolet gewordenen, ungereinigten Magensaftes bedient. Nach seinen im vorigen Hefte dieser Zeitschrift enthaltenen Angaben konnte ich erwarten, eine zum grössten Theile aus Albumosen und den Producten der Magenschleimhaut, zum bei weitem geringsten Theile aus Peptonen bestehende Lösung zu erhalten und ich fand es in der That so. Dennoch vermochte ich daraus durch unsere Methode des Aussalzens das Pepton völlig albumosefrei zu gewinnen, und zwar ganz im Sinne Pekelharing's, da es auch nach der Dialyse, gleichviel ob mit oder ohne Gegenwart des Ammonsulfats von dem Salze nicht wieder gefällt wurde. Ich bin darin weiter gegangen als er, indem ich nicht versäumte, die letztere Prüfung bei allen Reactionen und unter Erhitzen und Abkühlen vorzunehmen.

Um grössere Mengen Pepsinpepton (Amphopepton) zu gewinnen, fand ich es zweckmässig, das Witte'sche „peptonum siccum", das aus Fibrin mit Pepsin dargestellt wird, erneuter Pepsinverdauung zu unterwerfen. Man kann es ziemlich concentrirt, in 4—5 % Lösung und mehr benutzen, muss aber, wenn die Verdauung gehörig fortschreiten soll, reichlich HCl anwenden, nämlich wenigstens 3—4 % (!) vom Gewichte des Albumosengemenges, die man dem schon 0,5 % HCl enthaltenden Magensafte noch zusetzt. Für die lange, mehrere Wochen fortzusetzende Digestion empfiehlt sich Zusatz von 0,1 %

Digitized by Google

Salicylsäure und weniger Thymolkrystalle. Die Verarbeitung ergibt zwar noch sehr viel Albumosen, daneben jedoch Pepton in befriedigender Menge.

Umständlicher ist die Beschaffung grösserer Pepsinmengen, die zwar in 2—3 Schweinemägen leicht zu haben sind, zunächst aber nur, indem man die Verdauungsproducte der Schleimhaut mit in den Kauf nimmt. Die wenigsten machen sich eine richtige Vorstellung von der Bedeutung dieser Zuthaten. Eine solche Schleimhaut wiegt abpräparirt 100—200 g und enthält ausser den bekannten Albuminen eine Menge unbekannter Stoffe, aus denen bei der Verdauung Amidosäuren und, wie Neumeister fand, auch das mit Brom oder Chlor violett werdende Tryptophan neben zahlreichen unbekannten Producten hervorgeht. Unter letzteren liefert sie in steigender Menge eine bräunliche färbende Materie. Diese Stoffe sind es zwar, wie wir sahen, ebensowenig wie das Pepton oder sonstige Verdauungsproducte wirklicher Albumine, die das Aussalzen von Albumosen verhinderten, wie Pekelharing meinte, sie sind aber lästig und müssen, wie wir vor Jahren zeigten, entfernt werden, wo man Pepton isoliren und ernsthaft kennen lernen und untersuchen will. Manche können durch Alkoholextraction beseitigt werden, wie nach Pankreasverdauungen, es bleibt aber besser, sie von vornherein auszuschliessen, indem man aus völlig ausgedautem, sich nicht weiter dunkler färbendem Magensafte das Pepsin nebst den noch restirenden Schleimhaut-Albumosen mit Ammonsulfat direct aus dem sauren Safte abscheidet. Die so erhaltene mit gesättigter Lösung des Salzes gut ausgewaschene, durch Absaugen und Pressen möglichst von Ammonsulfat befreite Substanz löst sich in HCl von 0,1—0,5% fast klar und farblos auf und bleibt so bei längerem Digeriren. Sind die damit verdauten Albumine gut gereinigt und farblos, was allerdings beim Fibrin am schwersten zu erreichen ist, so färbt sich die Mischung auch nach monatelangem Stehen bei 40° C. nicht. Ich habe dies namentlich bei der Verdauung des nach Harnack's Methode dargestellten „aschefreien" Säurealbuminats, das für genauere Studien über Verdauung sehr zu empfehlen ist, beobachtet, ebenso am Globulin und am Myosin. Dass die hieraus schliesslich dargestellten Peptone nicht farblos sondern

Digitized by Google

bräunlich sind, hat seinen Grund nur in ihrer schon erwähnten leichten Zersetzlichkeit beim Abdampfen, welche ihrerseits auf's Neue zeigt, wie verschieden diese Körper von den stets farblos zu gewinnenden Albumosen sind. Der angebliche Farbstoff, der nach Pekelharing als Verdauungsproduct aus Albuminen entstehen sollte, war also ein schlecht gewähltes Exempel, um seine Behauptung, dass gewisse, ihm im Uebrigen unbekannte Stoffe aufträten, welche die letzte Albumosefällung verhinderten, zu stützen; denn 1. war er in unseren früheren Versuchen, soweit dabei die Albumosefällung unvollkommen blieb, garnicht vorhanden und 2. hindert er, wo er, wie bei dem Pekelharing'schen Verfahren, vorhanden ist, die Fällung bei richtiger Ausführung des Aussalzens nicht. Es soll hiermit nicht gesagt sein, dass Pekelharing den Farbstoff selbst für den grossen Unbekannten halte, was ihn missverstehen hiesse; aber wie er ihn zum Zeugen für die stete Gefolgschaft verborgener Uebelthäter nahm, so dürfen wir, seit wir das Uebel so gut ohne den Zeugen, wie diesen ohne böse Folgen kennen, dessen ganzen Anhang bezweifeln.

Obgleich es nichts Undankbareres gibt, als die Erklärung eines unrichtig ausgeführten Versuchs, will ich mich dieser Aufgabe gegenüber dem von Pekelharing mit Hilfe der Dialyse ausgeführten doch nicht entziehen. Nach meiner Meinung nicht nur, sondern nach einer auf genauer Wiederholung seiner Versuche beruhenden Erfahrung hat er eine viel zu concentrirte, zu albumosereiche Verdauungslösung genommen und von vornherein eine sehr unvollkommene Albumosefällung erzielt, wie er sofort bemerkt haben würde, wenn er sie ein wenig weiter untersucht oder wenn er seine salzgesättigte Lösung durch unser Barytverfahren zu entsalzen versucht hätte. Sie hätte dann ohne Dialyse und ohne Entfernung der von ihm vorausgesetzten hindernden Stoffe ebenfalls neue Albumosefällung mit Ammonsulfat gegeben. Wird andrerseits die noch salzgesättigte Lösung dyalisirt, so nimmt ihr Volum bei hinreichender Membranfläche und in fliessendem Wasser nicht nur bedeutend zu, sondern sie verliert ausser dem Salze und dem Pepton in der angegebenen Zeit auch eine ziemlich grosse Quantität der Albumosen, so dass ihre Concentration auch in Beziehung auf diese

Digitized by Google

letzteren, nach dem Abdampfen auf ihr ursprüngliches Volum, erheblich geringer geworden ist. Kein Wunder, wenn sie dann von Neuem mit Ammonsulfat gesättigt und ganz unabhängig von der Reaction, die man ihr ertheilen mag, Albumosen ausscheidet! Denn das quantitative Verhältniss des Salzes zur auszusalzenden Substanz ist ein neues, für den Zweck weit günstigeres geworden.

Ich habe weiter die Pekelharing'sche Behauptung der Existenz Albumosefällung verhindernder Stoffe direct zu prüfen versucht, was ihr Autor, dem die Nothwendigkeit einer solchen Prüfung entgangen zu sein scheint, hypothetische Stoffe durch unsichere Analogien. stützend, wie man weiss, unterlassen hat. Zu dem Ende durfte man sich der Bemühung nicht entziehen, das Pepton, obschon nur unreines, noch Albumose enthaltendes aber wenigstens befreit von dem lästigen Salzüberschuss darzustellen. Absichtlich habe ich auch dieses Pepton mit gewöhnlichem Magensaft, also wie bei Pekelharing, zugleich verunreinigt mit den Producten der Magenschleimhaut, dargestellt. Von der ziemlich concentrirten Lösung wurden 20 ccm in einen kleinen Schlauchdialysor mit anfänglich 60 qcm wirksamer Oberfläche gefüllt, den ich in einem abgeplatteten Gefäss in 125 ccm Wasser hing. Lösung und Aussenflüssigkeit waren mit Thymol versetzt. Nach neun Tagen betrug der Schlauchinhalt statt 20 ccm 40 ccm und überragte das Niveau des zugleich etwas gesunkenen Wassers. Innen- und Aussenflüssigkeit wurden jetzt auf je 20 ccm eingedampft und mit Ammonsulfat gesättigt. In beiden entstand Albumosefällung, in der inneren selbstverständlich, aber in der Aussenflüssigkeit kaum geringere. In der letzteren hätten sich nun gerade die Pekelharing'schen Stoffe in grösster Menge befinden müssen, neben relativ geringen Mengen von Albumose und dennoch schied sich diese aus. Ich habe den Versuch zuerst neun Tage dauern lassen, weil die Membranfläche und das Wasserquantum klein waren und einigermassen Ersatz geboten werden musste für die viel energischere Dialyse in fliessendem Wasser. Aber auch in kürzeren Zeiten bei Wiederholung des Versuchs wurde nur insofern ein anderes Resultat erhalten, als die Aussenflüssigkeit schwächer gefällt wurde. Nach Pekelharing's Annahme sollte man ferner und vor Allem erwarten, dass, wenn

Digitized by Google

die Innenflüssigkeit von Ammonsulfat gefällt wird, sie diese Eigenschaft durch Mischung mit der äusseren verliere; aber auch das war nicht der Fall.

Schon dieser Versuch war vollkommen entscheidend und wenigstens in der Beziehung nicht überflüssig, als man jenseits der Membran dem behaupteten Hindernisse des Aussalzens der Albumose keineswegs begegnete. Im Uebrigen kostete er mich einige Ueberwindung, weil ich des Resultates vom Dialysorinhalte, den ich absichtlich albumosehaltig und mit unseren Mitteln leicht als solchen kenntlich herzustellen hatte, im Voraus sicher war. Da es nicht meine Aufgabe sein konnte, Stoffen weiter nachzugehen, von denen Pekelharing sagt, dass er sie nicht kenne, während er ihnen nur eine einzige Eigenschaft zuschreibt, die er weder untersuchte, noch bewies, entschloss ich mich noch schwerer, seinen eigenen, weniger glatten Diffusionsversuch in Gegenwart des Ammonsulfats auszuführen. Indess, ich habe mich dazu verstanden und theile ihn mit, damit nicht der Einwand erhoben werde, jenes Unbekannte gehe vielleicht allein nicht durch die Membran, wohl aber in Begleitung des salzreichen Diffusionsstroms. Ich bin den Angaben Pekelharing's möglichst gefolgt. Ungefähr 300 g feuchten, mit der Hand ausgepressten Fibrins wurden in Magensaft, bereitet durch 24 stündiges Erwärmen von 150 g abpräparirter Schleimhaut des Schweinemagens in 1500 ccm H Cl 0,4 % vier Tage bei 40° C. verdaut. Da die Lösung sehr wenig Neutralisationspräcipitat gab, erwies sich der Saft als gut wirksam. Nach Entfernung des Coagulabelen wurde die klare Flüssigkeit fehlerhafter Weise, aber Pekelharing folgend „ziemlich stark eingeengt", d. h. bis zu mässiger Syrupsconsistenz. Siedend mit Ammonsulfat gesättigt, schied sie bedeutende Mengen Albumose aus, noch mehr beim Abkühlen. Hiervon nach 24 Stunden getrennt, stellte sie eine klare Lösung dar, in der sich mit der Zeit noch einige Salzkrystalle bildeten.

Ehe ich über die Dialyse dieses Gemenges berichte, habe ich einiges über ihr Verhalten vorauszuschicken. Man erkennt darin nämlich ohne weiteres den noch bedeutenden Gehalt an Albumose. Obgleich schwach sauer, da die Entfernung der Coagulabelen vorher Sieden mit wenig Essigsäure erforderte, gibt die Lösung mit

Digitized by Google

etwas mehr Essigsäure reichliche Albumosenfällung, ebenso mit Ammoniak. Besonders aber fällt ihr Albumosenreichthum auf durch die mächtige Trübung, die sie beim Verdünnen mit einer gesättigten Lösung des Ammonsulfats selbst gibt. Ich kann nicht annehmen, dass die Lösung, welche Pekelharing in Händen hatte, sich anders verhalten habe und sah deshalb voraus, dass von der Dialyse keine weitere Auskunft zu erwarten war.

Wie unerwartete und nicht beliebig durch hypothetische Beimengungen erklärliche Erscheinungen überhaupt bei der Methode des Aussalzens zu beobachten sind, zeigt sich nirgends deutlicher, als an diesem Gemenge. Kocht man z. B. die schon einmal siedend gesättigte, vom beim Abkühlen auskrystallisirten Ammonsulfat filtrirte Lösung nochmals mit trockenem Salz, so setzt sie abermals abgekühlt wieder viel Albumose ab. Da Schütteln mit den trockenen Krystallen ohne Erwärmen die Erscheinung ebensowenig hervorruft, wie erneutes Sieden und Abkühlen ohne neues Salz, so handelt es sich hier um den bekannten Einfluss des Verhältnisses zwischen Salz und Albumosenmenge in Lösung, aber unabhängig vom Volum der Flüssigkeit oder der Wassermenge, die sich nicht ändert, weil das Ammonsulfat kein Krystallwasser enthält. Die siedende Lösung hat das erste Mal so viel Albumose ausgeschieden, als bei der hohen Temperatur ungelöst bleiben kann, darauf 2. beim Abkühlen den Ueberschuss, der vorher wegen der hohen Temperatur gelöst blieb, 3. den Antheil, der sich auch ohne Sieden durch Salzsättigung in der Kälte ausscheidet. Wird die Lösung von diesem dreifachen Materiale getrennt, so ist sie albumosenärmer geworden und nur für die niedere Temperatur salzgesättigt. Sättigt man sie jetzt bei ihrem Siedepunkte (circa 110° C.) abermals, so sind die Verhältnisse insofern neue, als keine Salzlösung mehr zum Auflösen der früheren Albumosen in Anspruch genommen wird und mehr gelöstes Salz gegen die geringere Albumosemenge in Action tritt. Was hierdurch unlöslich werden kann, bleibt jedoch wegen der hohen Temperatur einstweilen gelöst, scheidet sich aber aus durch Abkühlen. Daneben scheint auch der einige Zeit bestehenden Uebersättigung der abkühlenden Salzlösung eine Bedeutung zuzukommen, die sich regelmässig an dem raschen Auftreten von

Digitized by Google

Salzkrystallen beim Filtriren zeigt und vielleicht erklärt, weshalb zuweilen sehr geringe Temperaturdifferenzen von grossem Einfluss sind. Ich sah an unserer Lösung z. B. neben dem starken Bodensatze grosser Krystalle bei 19° C. in längerer Zeit keine Trübung auftreten, während sie auf 15° C. gebracht sofort einen Regen weisser Albumoseflocken fallen liess. Ist unsere Auffassung des Vorganges richtig, so muss sich die Erscheinung viele Male wider hervorrufen lassen, wie ich es in der That auch fand, bei viermaliger Wiederholung des Versuchs an demselben Quantum des Gemenges, das inzwischen nur von der jedesmaligen Fällung zu befreien war. Im Grossen wäre freilich dieser Weg trotz dem Vortheile, dass er viel Ammonsalz ersparen und die späteren Belästigungen durch dasselbe vermindern würde, kaum zu empfehlen; er zeigt aber von Neuem, wie richtig und nöthig es ist, zum Ausscheiden der Albumosen sehr grosse Quantitäten des Salzes auf die verdünnte Lösung anzuwenden.

Dem Anscheine nach dürfen diese Quantitäten indess bei einmal gereinigten Albumosen kleiner sein, als in peptonreichen Gemengen, wie es denn überhaupt wahrscheinlich ist, dass der so viele Eigenthümlichkeiten bietende Vorgang des Aussalzens von andern nicht mit fällbaren Stoffen beeinflusst wird; und für diesen Fall könnte Pekelharing vielleicht eine Beruhigung darin finden, dass etwas Bekanntes, nämlich die Peptone selbst, worauf ihn kürzlich Neumeister verwies, das Aussalzen der Albumose etwas erschwerten, wenn auch, wie unsere Erfahrungen im Gegensatze zu Pekelharing zeigen, selbst deren totale Ausscheidung keineswegs verhindern. Durch wenige und einfache Versuche wäre darüber bald in's Klare zu kommen.

Ich komme zur Mittheilung des Verhaltens unserer Lösung bei der Dialyse. Ich liess 25 ccm davon in einem Pergamentschlauch, zunächst von 80 qcm, allmählich mit mehr als doppelt so grosser wirksamer Oberfläche 3 Tage zu leicht thymolisirtem destillirten Wasser bei 20° C. diffundiren. Das Wasser wurde 4 mal erneuert, dem im Schlauche steigenden Niveau folgend mit zunehmender Menge, wobei im Ganzen 500 ccm verbraucht wurden. Nach den ersten 14 Stunden waren von 100 ccm 40 ccm in den Schlauch

Digitized by Google

übergegangen, und gab eine Probe des Restes mit Ammonsulfat gekocht schon Trübung durch Abkühlen. Ebenso verhielten sich die folgenden Antheile. Endlich wurde das ganze um etwa 90 ccm verminderte Aussenwasser auf 45 ccm eingeengt, mehrere Male unter lebhaftem Sieden bis zur Entfernung des Thymols, das zu Täuschungen Anlass geben kann. Bei dieser Concentration wurde durch einfaches Sättigen mit Ammonsulfat ohne Sieden und Abkühlen etwas Albumose abgeschieden. Erst nach dem Abdampfen auf weniger als 10 ccm begann das überdialysirte Ammonsalz auszukrystallisiren unter gleichzeitiger stärkerer Trübung, die sich jedoch, auf dem Filter gesammelt, als recht gering erwies. Um der Lösung im Dialysor so viel durch die Membran zu entziehen, wie es ohne fliessendes Wasser möglich war, hing ich den Schlauch noch einige Tage in Wasser, diesmal aber so, das er nur in die oberen Schichten eintauchte, was sich in einem hohen Spitzglase ausführen liess, ohne mehr als 600 ccm anwenden zu müssen. Das so erhaltene neue Aussenwasser wurde nicht weiter, als bis auf etwa 20 ccm abgedampft und mit Ammonsulfat gesättigt, wobei sich jedoch kaum mehr ausschied als aus den ersten Antheilen. Nur durch Auswaschen der vereinigten Niederschläge mit gesättigter Salzlösung und durch die Biuretprobe liess sich das Unlösliche als Albumose erkennen. Etwas mehr Albumose ergab die Behandlung der salzgesättigten und filtrirten, ebenfalls vereinigten Lösungen mit wenig Essigsäure, während NH_3 nichts fällte. Im ganzen war die Quantität der durch die Membran gegangenen Albumosen auffallend gering, dagegen die des Peptons, durch brillante Reaktionen kenntlich, erheblich. Geht Ammonsulfat gleichzeitig durch die Membran, wie in diesem Falle, so diffundiren die Albumosen offenbar langsamer, als in Abwesenheit des Salzes, wie es in unserem zuvor mitgetheilten Versuche beobachtet wurde, wo die Albumose in weit grösserer Menge die Membran durchschritten hatte.

Um die Vermuthung zurückzuweisen, dass im jetzigen Falle die vielgenannten hindernden Stoffe ihr Wesen trieben und eine nur scheinbare Armuth des Gemenges an Albumosen vortäuschten, brauchte man nur die von den Ausscheidungen erhaltenen klaren Filtrate wieder neutral zu machen und zu probiren, ob sie zugesetzte

Digitized by Google

Albumosen beim Aussalzen maskirten. Das Object dazu war zur Hand in dem Dialysorinhalte. Einige Cubikcentimeter der um das 5 fache angewachsenen Flüssigkeit auf ungefähr 1/3 eingeengt lieferten die passende, recht verdünnte und durch Aussalzen gut fällbare Albumoselösung. Jeder Tropfen davon, mit bedeutendem Ueberschuss der concentrirten Aussenflüssigkeit gemischt, erzeugte in letzterer Trübung, und ebenso schied sich die zugesetzte Albumose gleich wider aus, wenn man die Flüssigkeit zuvor mit wenig Wasser verdünnte und die Mischung nachträglich mit dem Salz sättigte. Kurz, die Lösung, welche die angeblichen hindernden Stoffe nach Pekelharing enthalten sollte, vermochte in diesem Falle selbst in stärkster Dosis nicht das kleinste Quantum Albumose vor der Salzfällung zu schützen.

Nach allen unseren, diesem Versuche bereits vorangegangenen Erfahrungen und besonders nach dem berichteten maassgebenderen Dialyse-Versuche ohne Beisein von Ammonsulfat, war ein anderes Resultat kaum zu erwarten, und ich konnte deshalb schon in einer früheren Mittheilung sagen, Herr Pekelharing werde sich wundern, was er finden werde, wenn er seine Untersuchung weiter führe. Nach meinem Gefühle hat er sie da beendet, wo sie hätte anfangen sollen.

In der Hauptsache ist es schliesslich gleichgültig, wie der Autor zu seinen Annahmen kam, und weshalb ihm gerade die Dialyse das Mittel und das einzige Mittel wurde, um den Albumosegehalt in seinen Peptonlösungen und von diesem sogar nur einen Theil zu erkennen, denn auch er wird bestätigen müssen, dass man unschwer nicht nur mit der Trypsinverdauung, sondern auch durch Pepsin Stoffe gewinnt mit den von uns angegebenen Eigenschaften der Peptone, die auch bei seiner Prüfung durch Dialyse keine Spur Albumose erkennen lassen.

Unrichtig und eine durch nichts gerechtfertigte Behauptung, die ausdrückliche Zurückweisung fordert, ist es endlich, wenn Pekelharing schreibt[1]): „Der zwischen Albumosen und Peptonen angegebene“ (?) „Unterschied beruht nur“ (?) „auf der Unlöslichkeit der erstgenannten und der letztgenannten Stoffe in einer gesättigten

1) a. a. O. S. 570.

Digitized by Google

Ammonsulfatlösung". Als ob nicht andere Unterschiede längst „angegeben" und nicht zum Theil direkt zu sehen wären! Wo hat man hygroskopische Albumosen gesehen, während die Peptone bekanntlich Wasser anziehen unter Erhitzung und Zischen fast wie Phosphorsäureanhydrid? wo Albumosen von solcher Zersetzlichkeit bei wenig über 100° C., wie die Peptone? Und wer hätte Verdauungsalbumosen von der Zusammensetzung der Peptone, z. B. mit weniger als 49 % Kohlenstoff gefunden? Indess, wie soll Jemand auf solche Fragen Antwort geben, der die eingehendsten Untersuchungen, die es auf diesem Gebiete gibt, übergeht, als ob sie nicht existirten, und nie versucht hat, isolirtes Pepton in Händen zu halten; jemand, der aus dem engen Gebiete einiger Fällungen und zum Theil recht unbedeutender Reactionen nie herausgetreten ist und selbst da noch die Erscheinungen mit Hypothesen ad hoc, wie wir sahen, erklärt, sich mit Analogien, um die Niemand verlegen wäre, begnügend an Stelle von Untersuchungen.

Wie wir uns von Anfang an gegen die Unterschiebung des, obschon nur dem Unverstande möglichen Gedankens, dass wir in den bis jetzt dargestellten Peptonen chemisch reine Körper sähen, ausdrücklich verwahrt haben, so muss ich dies jetzt, gleichviel von wie wenig qualificirter Seite provocirt, wiederholen. Der Gedanke, den man bekanntlich in Bezug auf zahlreiche, obwohl allgemein unterschiedene Albumine und Albumosen noch dreist nennen müsste, wäre für die Peptone einfach thöricht, denn im Ernste kann es Niemanden einfallen, in Materien, die weder krystallisiren, noch, so weit bis jetzt bekannt, constante Verbindungen eingehen und die durch kein passendes Mittel vollkommen auszufällen sind, sondern sich durch Unfällbarkeit vor anderen albuminösen Stoffen auszeichnen, bereits Garantien für ihre chemische Individualität zu finden. Vorerst wird da hauptsächlich die Analyse helfen, falls sie zur Erkenntniss constanter elementarer Zusammensetzung führt, eine Aussicht, die nach den vorhandenen Analysen nicht aufzugeben ist. Dafür, wie für die Bestimmung des Molekulargewichts und anderer wichtiger, weil messbarer Eigenschaften, haben wir vor Allem ein Material zu schaffen, das von jeder bekannten Beimengung befreit und nach gegenwärtigem Ermessen als rein zu betrachten

Digitized by Google

wäre. Welche physiologische Bedeutung die Peptone haben, ob und in welchen Mengen sie im Magendarmkanal entstehen und was sie dem Thierleibe leisten, sind Fragen gänzlich anderer Ordnung, durch welche sich die Erforschung der Enzymwirkungen und der Natur der Albumine, für die es keine sogenannte physiologische Umgrenzung gibt, nicht stören lassen darf.

II. Zur Diffusion der Albumosen und Peptone.

Die Diffusibilität der Verdauungsprodukte des Albumins ist in so vielen Beziehungen wichtig, dass die eingehendsten Untersuchungen darüber so bald wie möglich angestellt werden sollten. Was ich hier zu bieten vermag, sind wenige Beobachtungen, die ich in Rücksicht auf das Vorgehende und auf die Charakterisirung und Darstellung einzelner Albumosen und des Peptons angestellt habe.

Als ich die Albumosen zuerst kennen lernte[1]), hielt ich sie für nicht diffusibel oder für nicht diffusibler als die Albumine. Es war dies vor der Entdeckung der jetzt bekannten vier Albumosen, als noch keine Unterschiede zwischen denselben gemacht wurden und ich das Gemenge als Hemialbumose bezeichnete. Die Beobachtungen bezogen sich, wie jetzt ersichtlich, auf die Heteroalbumose, die in der That kaum diffusibel ist. Geführt wurde ich auf dieses Verhalten durch die leicht zu bemerkende Erscheinung, die man an den neutralisirten und auscoagulirten Pepsinverdauungen nach dem Eindampfen zur Syrupsconsistenz bemerkt, wenn man sie vorsichtig mit Wasser überschichtet. Während das Chlornatrium aufwärts diffundirt, scheidet sich, wo sie vorhanden ist, die in salzfreiem Wasser unlösliche Heteroalbumose aus; als ich diese wieder in NaCl löste und durch Pergament zu dialysiren suchte, gab die Aussenflüssigkeit die Salpetersäurereaktion nicht. Der Glaube an die gleiche Indiffusibilität der übrigen später erst unterschiedenen Albumosen hat das Gute gehabt, ihre Darstellung, die wesentlich auf Entfernung der zu ihrer Ausscheidung verwendeten Salze durch Dialyse beruht, ermöglicht zu haben, und wenn dieses Verfahren

1) Verhandl. des Naturf. Med. Vereins zu Heidelberg, 15. Juni 1876. Bd. 1 S. 240.

Digitized by Google

nun so allgemeine Anwendung gefunden hat, so beruht es darauf, dass sämmtliche Albumosen jedenfalls langsam diffundiren.

Nachdem von mehreren Seiten eine Diffusibilität der Albumosen im Allgemeinen hervorgehoben worden, habe ich weitere Beobachtungen an den einzelnen angestellt, zunächst an den aus Fibrin gewonnenen, der Hetero-, Proto- und Deuteroalbumose, schliesslich auch an den Peptonen.

Soweit nichts anderes über die Ausführung angegeben wird, bestanden die Versuche darin, dass Uförmige Dialysorschläuche mit einer Oberfläche von 264 qcm 24 Stunden in fliessendes Wasser oder in eine andere Flüssigkeit, von der 4—5 l einen hohen breiten Cylinder erfüllten, eingehängt wurden. Die Temperatur betrug 5° C. Die Lösung im Schlauch enthielt immer genau 2 % der zu untersuchenden, bei 107° C. im Toluolbade getrockneten Substanz und betrug 50 ccm = 1,0 g Substanz. Innerhalb der Pergamentwände bildete die Lösung nur eine schmale, nach oben fast capillare Schicht. Die Schläuche waren erst unter Druck mit Wasser, nachher mit Hämoglobin auf Löcher geprüft, dann ausgewaschen und ausgekocht. Nach Beendigung der Versuche erwiesen sie sich noch undurchgängig für Hämoglobin. Zur Bestimmung des Fortdialysirten wurde der Schlauchinhalt entleert und mit den durch sorgfältigstes Ausspülen erhaltenen Waschflüssigkeiten vereinigt, abgedampft, die concentrirte Lösung in weniger als 2,5 g wiegenden Glasschälchen ganz zur Trockne gebracht und auf 107° C. bis zum constanten Gewicht erhitzt.

I. Heteroalbumose, 0,72 % Asche enthaltend, in 3% NaCl gelöst, schied sich, wie zu erwarten, gegen fliessendes Wasser anscheinend vollkommen aus. Der Schlauch musste mit Ammoniakwasser ausgespült werden, dessen Rückstand bei minimalem Cl-Gehalt merklich mehr als 1 g wog.

Um die Ausscheidung zu verhindern, musste die Albumose statt zu Wasser, gegen eines ihrer Lösungsmittel diffundiren.

Dasselbe Präparat, in HCl 0,1 % gelöst und zu 5 l derselben Säure dialysirt, ergab eine Gewichtszunahme (!) von 0,004 g. Die Lösung lieferte nach dem Abdampfen und Trocknen eine glasige sehr harte, in Wasser mit saurer Reaktion lösliche Masse.

Digitized by Google

Dieselbe Heteroalbumose in sehr verdünntem Ammoniak zu 5 l derselben Flüssigkeit dialysirt, ergab Verlust von 5,22 %.

Nur in alkalischer Lösung diffundirt die Heteroalbumose demnach deutlich, obschon sehr langsam. Ganz indiffusibel ist sie jedoch auch in HCl und vielleicht auch in NaCl nicht. Um mich darüber zu unterrichten und Spuren erkennen zu können, bediente ich mich kleiner Schlauchdialysoren mit 30 ccm Inhalt, die ich in 100—200 ccm Aussenflüssigkeit tauchte. Die Lösungen waren concentrirter als 2 % und nicht genau bestimmt; dagegen war besondere Sorgfalt auf Desinfektion durch gerade hinreichendes Thymol und gegen das gefährliche Ueberklettern verwendet, was sich erreichen liess durch Trockenhalten des oberen Schlauchendes, indem die Apparate nur mit Fliesspapier zugedeckt wurden. Nach fünf Tagen erhielt ich bei der Dialyse in saurer Lösung mit der Aussenflüssigkeit in der That die Biuretreaktion, in der 3 % igen NaCl-Lösung dagegen erst nach acht Tagen und nachdem ich die Flüssigkeit stark eingedampft hatte, noch etwas zweifelhaft. Hiernach muss die Diffusion der Heteroalbumose in saurer und neutraler Lösung als ganz unerheblich bezeichnet werden.

II. Protoalbumose, 1,38 % Asche enth., in Wasser zu fliessendem Wasser ergab Verlust von 19,0 %; in HCl 0,1 % zu fliessendem Wasser Verlust = 28,3 %.

III. Deuteroalbumose, 0,66 % Asche enth., in Wasser zu fliessendem Wasser Verlust = 10,0 %, in HCl 0,1 % zu fliessendem Wasser Verlust = 24,1 %.

Bei diesen beiden, demnach als die eigentlich diffusibelen anzusehenden Albumosen nimmt die Diffusionsgeschwindigkeit durch geringen Säuregehalt beträchtlich zu, in Uebereinstimmung mit der von O. Funke[1]) 1858 gefundenen Thatsache, dass ein von ihm als Peptonkalk bezeichnetes Verdauungsprodukt, das ein kalkhaltiges Gemenge von Albumosen und Pepton war, in saurer Lösung schneller diffundirt als in neutraler.

Ueberraschend ist es, dass die Deuteroalbumose am langsamsten diffundirt, da sie doch, wie Neumeister fand, eine secundäre Albumose und ein Produkt fortgeschrittenerer Verdauung als die

1) Virchow's Arch. Bd. 13 S. 449.

Digitized by Google

Protoalbumose ist. Der Unterschied ist noch in saurer Lösung bemerkbar, aber während die Geschwindigkeit bei der schwerer diffundirenden Deuteroalbumose durch die Säure fast um das 2½ fache zunimmt, steigt sie bei der schnelleren der Protoalbumose durch dasselbe Mittel nur um das 1½ fache.

Ueber die Diffusion der Peptone habe ich bis jetzt nur Versuche mit einigen älteren nicht völlig albumosefreien Präparaten gemacht, indem ich die ascheärmsten auswählte. Gleichwohl enthielten sie noch 3,2 und 4,9 % Unverbrennliches.

Amphopepton mit 3,2 % Asche in Wasser zu fliessendem Wasser ergab 51,8 % Verlust;

Antipepton mit 4,9 % Asche, ebenso behandelt, 51,0 % Verlust.

Die Differenz gegen die Albumosen ist sehr ersichtlich: die Diffusionsgeschwindigkeit ist etwa 5mal so gross, wie die der Deuteroalbumose, 2½ mal wie die der Protoalbumose, wie es übrigens zu erwarten war für Alle, die mit der Befreiung der Albumosen von Peptonen durch Dialyse vertraut sind. An reineren Präparaten wird die Diffusibilität der Peptone vermuthlich noch grösser gefunden werden. Bemerkenswerth ist die Uebereinstimmung zwischen Pepsin- und Trypsinpepton.

Um einen Vergleich mit anderen bekannteren und leichter diffusiblen Körpern zu gewinnen, habe ich mit derselben Einrichtung unter Beobachtung vollkommen gleicher Bedingungen einige Bestimmungen mit Traubenzucker und mit Chlornatrium gemacht.

Traubenzucker	verlor	in 6	Stunden	58,5 %	in 24	Stunden	95,35 %
Kochsalz	„	„ 6	„	92,8 %	„ 21	„	100 %.

Selbst hinter dem Traubenzucker bleiben demnach die Peptone noch ungemein zurück, insoferne sie erst in der mehr als vierfachen Zeit in gleicher Menge durch die Membran treten.

Die vorliegenden weiter auszudehnenden Versuche sind mit früheren, namentlich mit den von O. Funke für ihre Zeit sehr sorgfältig und in grosser Zahl ausgeführten nicht vergleichbar, schon weil sie sich auf weit weniger gemischte, reinere Substanzen beziehen. Ausserdem ist die Technik geändert, an Stelle der veränderlichen thierischen Blase das Graham'sche Pergament mit allen seinen Vorzügen getreten und können wir zur Zeit die gerade

Digitized by Google

an den Albuminen und deren Spaltungsprodukten bedeutende Aenderungen bewirkende Bacterienfäulniss jetzt ausschliessen. Diesen ganz veränderten Bedingungen darf es zugeschrieben werden, dass die, besonders in Rücksicht auf die Kleinheit der von Funke benutzten Membran mit nur „8—9 Linien Durchmesser", von diesem gefundenen Diffusionsgeschwindigkeiten die unsrigen so bedeutend übertreffen.

III. Albumosen und Bacterien.

Nur eine von Spaltpilzen gebildete oder veränderte Albumose ist genauer untersucht; es ist die von R. Koch als eine specifisch wirksame und giftige im Tuberculin bezeichnete Substanz[1]). Diese Koch'sche Albumose (auch Tuberculocidin oder Alexin benannt) weicht von der durch Verdauung gewonnenen in manchen Beziehungen ab. Nach den Analysen von Brieger und von Proskauer[2]) enthält sie 47,02 % bis höchstens 48,13 % C und 14,45 bis 14,73 % N, während die ihr ähnlichsten kohlenstoffärmsten Deuteroalbumosen in maximo 51,52 % (Globulose), in minimo 50,47 % (Fibrinose) C, bei 15,94 % (Globulose) bis 17,00 % (Myosinose) N. enthalten. Nur bei der von Chittenden[3]) untersuchten reinsten Deuteroproterose aus krystallinischem Phytovitellin sinkt der C auf 49,10 % aber bei 18,78 % N. Der C-Gehalt ist hier also noch 1 % höher als bei der C-reichsten Tuberculinalbumose und der N-Gehalt der N-ärmsten Albumose um mehr als 1 % höher als das Maximum beim Tuberculin.

Weitere Unterschiede liegen in der partiellen Fällbarkeit durch richtig bemessene Essigsäure und vielleicht in der von Koch bemerkten „leichten" Diffusibilität, insofern die Deuteroalbumosen der Verdauung von den in Wasser löslichen am langsamsten durch vegetabilisches Pergament treten. Abgesehen von diesem letzteren Unterschiede, der so lange bedeutungslos bleibt, als keine quantitativen Bestimmungen vorliegen, scheint das meiste Gewicht auf die Essigsäure-Reaction gelegt werden zu müssen, denn die Resultate der Elementaranalysen sind nicht als abschliessend zu be-

1) Deutsche Med. Wochenschrift 1891, S. 1189.
2) Ibid.
3) Journal of Physiology 1890, Bd. 11 S. 447.

Digitized by Google

trachten, da die analysirten Proben 16,65—20,46% Asche enthielten. Ebenso darf davor gewarnt werden, in der von Koch beschriebenen Förderung der Ausscheidung durch Alkohol mittels kleiner Mengen Na Cl etwas Specifisches zu sehen, denn es ist dies eine ganz allgemeine Eigenschaft sämmtlicher Albumosen, Peptone und Albumine in salzarmen Lösungen. Am längsten ist dieselbe bekannt von dem durch A. Schmidt und Aronstein mittels Dialyse nahezu entsalzten Eieralbumin, das mit Alkohol bestenfalls nur eine, stets durch das Filter gehende milchige Opalescenz gibt, die sich durch Spuren Na Cl zu Klumpen zusammenballt. Für uns war daraus seit lange die Regel ewachsen, reinere oder verdünntere Lösungen von Albumosen und auch von albumosefreien Peptonen, wenn sie mit Alkohol unfiltrirbare Mischungen gaben, mit einigen Tropfen Na Cl zu versetzen, worauf sich sofort compacte Niederschläge absetzen. Das Mittel schlägt auch bei dem Trypsin und vermuthlich bei den meisten Enzymen an und immer ist es das Verhältniss des Salzgehaltes zur auszufällenden Substanz, worauf es ankommt, nicht etwa die Verdünnung mit Wasser, da man die Erscheinung auch bei grossem Ueberschuss absoluten Alkohols beobachtet, sobald die Stoffe mit der Reinigung salzarm geworden sind.

Substanzen vom allgemeinen Verhalten der Albumosen sind wohl von vielen sogleich im Tuberculin vorausgesetzt und erkannt, obschon schwerlich jemand vor Koch's weiteren Untersuchungen an sie, als an das Hauptprincip oder die specifisch wirkende Substanz gedacht hat. Die Angelegenheit hatte zudem das weitere Interesse, dass diese Albumosen Bestandtheile der Tuberkel-Bacillen, oder in dem Nährboden von ihnen gebildet sein konnten.

Seit ich im November 1890 durch die Güte mehrerer Collegen etwas von dem Koch'schen Tuberculin tropfenweise zu erhalten vermochte, sind mir die Albumose- und Peptonreaktionen davon bekannt. Ich verdünnte die weniger als 1 ccm betragende syrupöse Flüssigkeit etwas, fand sie alkalisch, kochte mit wenig Essigsäure, wobei keine merkliche Trübung erfolgte, fällte mit Alkohol in grosser Menge und löste den Niederschlag durch Kochen mit Wasser. Die wässerige Lösung gab mit Ammonsulfat harzigen Niederschlag, der, nach dem Abpressen in Wasser gelöst die allgemeinen Reaktionen der

Digitized by Google

Albumosen gab, nämlich mit Na Cl und HNO_3 in der Hitze lösliche, beim Erkalten wiederkehrende Trübung, die einem Ueberschuss der Säure schon in der Kälte wich, und damit weiter Xanthoproteinfärbung gab; ferner sehr deutliche Biuretreaktion. Die Färbungen traten auch in dem mit Ammonsulfat gesättigten Filtrat auf, was mir schon damals einen Gehalt an Pepton wahrscheinlich machte. Das Alkoholextrakt concentrirt hinterliess einen süsslich schmeckenden, nicht trocknenden, in Aether unlöslichen Syrup, gab wegen der unvollkommenen Alkoholfällung der Albumosen und Peptone noch Biuretreaktion und mit Bromwasser kenntliche Rosafarbe. Da Pepton und Tryptophan[1]) im Laufe der vielen späteren Untersuchungen meines Wissens nirgends als Bestandtheile des Tuberculins angeführt sind, habe ich sie später besonders berücksichtigt.

In ähnlicher Weise, nur dass ich nicht mehr der mikrochemischen Einrichtung bedurfte, habe ich bis jetzt das Tuberculinum Kochii mehrfach untersucht, z. Th. laut Datum auf dem Etiquette des Dr. Libbertz frischester Bereitung, wegen des hohen Preises leider im Ganzen nicht mehr als 23,5 ccm. Alkohol schien sowohl eine Proto- wie eine Deuteroalbumose auszuscheiden, denn wenn auch das Gemenge in neutraler Lösung mit Steinsalz nicht ersichtlich getrübt wurde, wie es bei wenig Protoalbumose stets der Fall ist, so trübte sie sich doch mit Kupfersulfat. Die erhebliche Fällung, die in der salzgesättigten Lösung erst durch Essigsäure auftrat, bürgte dafür, dass die Hauptmasse aus einer Deuteroalbumose bestand, und es erhellt dies auch daraus, dass nach beendeter Salz-Essigsäurefällung noch genug Albumose gelöst blieb, um sie durch wenig Alkohol ausscheiden und auf weitere Fällbarkeit durch Ammonsulfat prüfen zu können. Da die letzteren Ausscheidungen mit Kupfersulfat nicht trübe wurden und demnach nur aus Deuteroalbumose bestanden, wird die gereinigte Koch'sche Substanz hauptsächlich als aus einer Deuteroalbumose bestehend anzusehen sein.

1) Die mit Cl. und Br. sich färbende Substanz wird von Neumeister (diese Zeitschrift Bd. 26 S. 329 u. f.) Tryptophan, von Stadelmann (Ibid. S. 495 u. f.) Proteïnochromogen genannt.

Digitized by Google

Um die Albumose vollkommen auszufällen und in entscheidender Weise die Gegenwart des Peptons darzuthun, wurde die Lösung der Alkoholfällung nach dem unter I. p. 3 u. f. umständlich geschilderten Verfahren unter wechselnder Reaktion mit Ammonsulfat ausgesalzen. Bei 3 Tuberculinproben habe ich darnach Filtrate erhalten, welche die Biuretreaktion sehr deutlich gaben. Ich kann daher an dem Peptongehalte der Koch'schen Flüssigkeit, wie gering er auch sein mag, nicht mehr zweifeln.

In den Abdampfungsrückständen der Alkoholextrakte trat die Violettfärbung mit Brom äusserst scharf auf und wenn man die Röhrchen einige Stunden stehen liess, sank ein ordentlicher schwarzvioletter Niederschlag zu Boden. Da es eines tüchtigen Ueberschusses an Bromwasser bedurfte, um die Färbung wieder aufzuheben, kann der Gehalt an Tryptophan im Tuberculin nicht gering sein. Das Präparat verhält sich in dieser Beziehung wie eine verdünnte tryptische Verdauunglösung. Tyrosin habe ich nicht aufzufinden vermocht; der glycerinhaltige Rückstand des Alkoholextraktes liess nach langem Stehen, auch unter Aether, wodurch das Auskrystallisiren dieses Körpers sehr gefördert zu werden pflegt kein Tyrosin mikroskopisch erkennen. Auf die Millon'sche Reaktion, die das Extrakt schwach zeigte, ist in dieser Hinsicht nichts zu geben, weil es, wie gesagt, noch etwas Biuretreaktion gab und die dieselbe veranlassenden Pepton-Albumosespuren die Millon'sche mit dem Tyrosin theilen.

Dagegen war ich überrascht, im Alkoholextrakt eine an das salpetrigsaure Nitrosoindol erinnernde Färbung durch Kochen mit HCl und Nitrit zu erzielen. Die Farbe schlug mehr in reines Roth, weniger in Purpur als beim Jndol, war aber jedesmal deutlich. Ein mit HCl getränkter Fichtenspahn nahm ähnliche, etwas dunklere, schmutzige, nicht kirschrothe Farbe an. Wie kaum zu sagen nöthig, war das Material so gut wie geruchlos. In der Meinung, dass sich daraus bei der Behandlung Jndol abspalte, kochte ich es sowohl mit Säure und darauf mit Natron, oder nur mit Alkali, ohne jedoch Jndolgeruch wahrnehmen zu können; höchstens gab dies eigenthümlich muffige, an Obst oder Blumenkohl erinnernde Gerüche, wie sie an frischen Tuberkelbacillen-Culturen auftreten.

Digitized by Google

In dem Alkoholextrakt des Tuberculins sind nach Klebs[1]) auch „eigentliche Alkaloïde, welche in chemischer Verbindung mit Metallsalzen darzustellen sind" enthalten. Ich habe hierüber schon aus Mangel an Material und weil Klebs selber über diese Stoffe Mittheilungen in Aussicht stellt, heine Untersuchungen begonnen. Dass man aber diese Alkaloïde nicht so einfach zu erkennen vermag, wie Klebs in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (1891, S. 1234) angab, nämlich unmittelbar an der Fällbarkeit des Koch'schen Tuberkulins durch Phosphorwolframsäure, Jodquecksilberkalium, Mercurichlorid, Platinchlorid, Pikrinsäure u. a., braucht desshalb kaum gesagt zu werden, weil diese Reagentien bekanntlich sämmtlich auch Albumosen fällen; und wenn Klebs weiter angab, er habe die schädlichen Alkaloïde durch Extraction des Rohtuberculins mit Alkohol, Benzol und Chloroform entfernt, so war von vornherein zu bezweifeln, dass er damit eine Tuberculinalbumose erzielte, die von den genannten Reagentien nicht mehr gefällt wurde. Zum Ueberflusse habe ich mich hiervon an einem aus 5 ccm der Kochschen Flüssigkeit mit Alkokohol abgeschiedenem Quantum der Albumosen überzeugt, indem ich dieselben mit weinsäurehaltigem Alkohol, Ligroïn, Benzol, Chloroform und Amylalkohol heiss extrahirte unter jedesmaligem Nachwaschen mit kochendem Alkohol. Diese von etwaigen Alkaloïden sicherlich am vollständigsten gereinigte Albumose zeigte in Wasser gelöst und, da sie sauer reagirte, genau neutralisirt keine anderen Reactionen, als die einfach mit Alkohol oder mit Ammonsulfat ausgeschiedene, insofern sie noch ebenso durch die von Klebs angeführten Reagentien gefällt wurde. Für die Abscheidung durch Jodquecksilberkalium ist nur der Zusatz zu machen, dass dieselbe Ansäuern mit wenig HCl erfordert. Der Anwesenheit von Protoalbumose entsprechend wurde die Lösung auch durch Kupfersulfat und in Uebereinstimmung mit Koch's Angaben durch Eisenacetat und Tannin gefällt.

Ganz anders steht es dagegen um das durch Klebs neuerdings in den Handel gebrachte Tuberculocidin, von dem es in

1) E. Klebs, Die Behandlung der Tuberkulose mit Tuberkulocidin. 7. Aufl. 1892 S. 6.

Digitized by Google

der Brochüre S. 1 heisst, es sei „*allen Darstellungen gemeinsam, dass die durch Platinchlorid und die sog. Alkaloïdreagentien aus dem Rohtuberculin ausgefällten Substanzen die schädlichen Stoffe des letzteren enthalten, während die bei dieser Behandlung in Lösung bleibende und durch Alkohol ausfällbare und rein darstellbare Albumose die heilende Substanz des Rohtuberculins darstellt*". Hier beruht also die Fabrication auf etwas anderem, als auf der Extraction der Alkaloïde durch Lösungsmittel und besteht dieselbe vielmehr in Fällungsmethoden der Alkaloïde unter Voraussetzung des Gelöstbleibens von Albumosen. Auf S. 6 wird jedoch nach der Bemerkung, dass die eigentlichen Alkaloïde in den Alkoholextrakt übergingen, hinzugefügt: „*die schädigenden Substanzen, welche durch die sog. Alkaloïdreagentien niedergeschlagen werden, scheinen sämmtlich der Klasse der Albumosen anzugehören*". Das Tuberculocidin der ersten Methode von Klebs war demnach etwas Anderes, als das der zweiten und während für das Präparat der ersteren die soeben mitgetheilten Reactionen Geltung behalten, blieben die des neueren noch zu untersuchen.

Ich habe das sog. 100 %ige Tuberculocidin, aus Originalflaschen der „Farbwerke vorm. Meister Lucius und Brüning in Höchst a. M." untersucht. Die klare hellgebliche, etwas nach Phenol riechende, schwach alkalische Flüssigkeit trübte sich beim Kochen nur gerade bemerkbar und wurde durch sehr wenig Essigsäure klar. Auf dem Wasserbade abgedampft hinterliess sie eine gelbe fast trockene Masse, die mit Alkohol ausgekocht diesen nicht färbte. Der Alkohol hinterliess nur sehr wenig Rückstand, der weder Tryptophan — noch Indolreaction gab und seiner trockenen Beschaffenheit nach Abwesenheit von Glycerin in dem Präparat bezeugte.

Die wässerige Lösung des in Alkohol Unlöslichen gab mit Phosphorwolframsäure und mit Jodquecksilberkalium bei saurer Reaction starke Niederschläge. Diese Reagentien könnten daher höchstens zu fractionirter Fällung bei der Reinigung des Präparats benutzt sein. Dagegen gab die Substanz mit Pikrinsäure nur äusserst schwache Trübung, mit Platinchlorid und mit Mercurichlorid nichts. Da die bis jetzt untersuchten Albumosen der Verdauung

Digitized by Google

und auch die mit allen Lösungsmitteln für Alkaloïde extrahirten Koch'schen Albumosen mit Platinchlorid und Sublimat Niederschläge geben, so liegt hier ein so erheblicher Unterschied vor, dass man an der Zugehörigkeit des neueren Tuberculocidins zu den Albumosen fast zweifeln könnte. Gemeinsam mit den Albumosen ist demselben jedoch die, wie es scheint, totale Fällbarkeit durch Ammonsulfat, starke Biuret-, Millon'sche und Xanthoproteïnreaction, ferner die Fällung durch Eisenacetat und durch Tannin; und mit der Protoalbumose auch die starke Trübung durch Kupfersulfat. Sättigen mit NaCl und darauf Zusatz salzgesättigter Essigsäure erzeugten dagegen nicht die geringste Trübung. Ebensowenig wollte es mir gelingen, durch richtiges Mischen mit concentrirter NaCl-Lösung und HNO_3 die allgemeinste und bezeichnendste der Albumosenreactionen zu erzielen, die in der bekannten beim Erwärmen schwindenden, in der Kälte wiederkehrenden Trübung besteht und welche auch bei der gereinigten Koch'schen Albumose ausserordentlich deutlich auftrat. Ohne Salzzusatz gab das Tuberkulocidin mit HNO_3 allerdings eine, freilich sehr schwache Trübung mit dem charakteristischen Verhalten beim Erwärmen und Abkühlen. Die von Koch erwähnte Fällbarkeit durch richtig bemessene Essigsäure war an dieser Albumose ebenfalls nicht zu bemerken; es ist aber hierauf kein besonderes Gewicht zu legen, weil das Auftreten des Niederschlages in hohem Grade abhängig ist von der Anwesenheit einiger gewöhnlich in den Lösungen noch enthaltenen Salze.

Hiermit enden meine Beobachtungen an dem käuflichen Tuberculin. Ich könnte sie nur vervollkommnen, wenn die Präparate in grösserer Menge zu haben, d. h. weniger kostspielig wären.

Als Ergänzung zu den Mittheilungen von anderer Seite ergibt sich der Gehalt des Tuberculins an Pepton, Tryptophan und einer Jndol-verdächtigen Substanz. Ueber das Pepton befinde ich mich in Widerspruch mit W. Hunter[1]), während ich mit diesem Autor besonders in der Bezeichnung der Koch'schen Sub-

1) Brit. Med. Journal 1891, 25. Juli.

Digitized by Google

stanz als eines Albumosengemenges mit überwiegender Deuteroalbumose übereinstimme. Um die Protoalbumose durch NaCl bei neutraler Reaktion auszuscheiden und zu isoliren, wie es Hunter gelungen ist, reichte unser Material nicht, noch weniger um die von ihm bemerkte Hetero- und Dysalbumose zu erkennen.

Wenn man sich fragt, was weitere chemische Untersuchungen der von Koch gereinigten Substanz, angestellt an hinreichendem Material und bis zur Trennung und Analyse sämmtlicher Albumosen durchgeführt, lehren werden, so vermuthe ich, dass sie in erster Linie Aufschluss geben werden über das Handelspepton, das die Fabrikanten als Nährboden benutzen, denn wahrscheinlich bilden Reste desselben die Hauptmenge der vorgefundenen Stoffe. Da Alkaloide und andere im Alkoholextrakt lösliche Stoffe, denen jetzt noch das Tryptophan und der Jndol-ähnliche Körper zuzurechnen sind, nach den verdienstvollen eingehenden Untersuchungen der Bakteriologen und Pathologen ganz andere, unerwünschte Nebenwirkungen haben, so kommen wir ausschliesslich auf die Albumosen zurück, und wenn man nicht dem Gedanken verfallen will, dass irgend eine gewöhnliche Verdauungsalbumose die gleichen Dienste leiste, der, so ketzerisch er lauten mag, doch eingehende Prüfung verdient, so wird man annehmen müssen, dass die wirksame Albumose entweder versteckt in einer grösseren Menge von Verdauungsdeuteroalbumose (der Peptonfabrikanten) liege, oder dass eine solche im Contakt mit den Bacillen etwas Neues geworden sei. Möglich, dass solche Veränderungen der Nähralbumose in den vorhin erwähnten Abweichungen chemisch bereits constatirt sind, möglich aber auch, dass jene Differenzen weiterer Untersuchung nicht standhalten, und dass dann die Aenderungen weder durch Reaktionen noch durch Elementaranalysen festzustellen sind.

Man sieht, Alles drängt dahin, 1. von genau bekannten Albumosen der Culturflüssigkeit auszugehen, 2. die Tuberculinalbumosen von einander zu trennen und jede genauer zu untersuchen, 3. alle Albumosen mit Einschluss der zur Bereitung des Culturbodens verwendeten pharmakologisch zu prüfen.

Es sind dies keine Ratschläge, die ich mir erlaube, sondern Bezeichnungen ersichtlicher Lücken. Wenn von den Bacillen darin

Digitized by Google

wenig die Rede ist, so beruht dies darauf, dass ich in den Bacillen keine Albumosen zu finden vermochte. Auf Kalbsfleischbrühe, Glycerin und Handelspepton gezüchtete Reinkulturen, die ich der Güte des Hrn. Dr. Cramer, Assistenten am hiesigen hygienischen Institut verdanke, waren in reichlicher Menge zu isoliren, indem ich die weissen, schwimmenden Brocken auf dem Filter von der Nährlösung trennte und durch kurzes Waschen mit Wasser von Anhaftendem befreite, was überraschend schnell und vollkommen gelang. Ich habe die Bacillen darauf in Wasser suspendirt gekocht, wobei der Brei etwas alkalischer wurde, als vorher die Nährlösung reagirte, dann unter Zusatz von etwas Essigsäure, um die Albumine zu coaguliren. Die Abkochung filtrirte leicht, wenig opalescent und hinterliess ziemlich viel hellbräunlichen Verdampfungsrückstand, der kaum feucht mit viel absolutem Alkohol ausgekocht wurde. Was ungelöst blieb, musste die Albumosen oder Peptone enthalten. Mit Wasser gekocht und nun klar filtrirbar, darauf stark eingeengt, schien es fast, als ob Albumosen darin vorlägen. Mit NaCl entstand zwar in der concentrirten Lösung keine Trübung, dagegen eine, obschon geringe Ausscheidung, als mit Salz gesättigte Essigsäure hinzugefügt wurde, noch mehr in der Hauptmenge durch Ammonsulfat. Da das mit letzterem gesättigte Filtrat keine Biuretreaktion gab, war Pepton sogleich ausgeschlossen. Es gab aber auch die gesammte Salzfällung diese Reaktion nicht und sogar die, bekanntlich vielen undefinirbaren Stoffen zukommende Xanthoproteïnfärbung war höchst unbedeutend. Damit halte ich die Abwesenheit unserer Stoffe in den Tuberkelbacillen für erwiesen, ohne mich freilich der Möglichkeit zu verschliessen, dass es z. B. bei abgestorbenen, nicht durch Sieden plötzlich abgetödteten Bacillen anders sein könnte. Nach den Mittheilungen von Hammerschlag[1]) muss ich annehmen, dass es auch nach dem Abtödten mit Alkohol und Aether nicht anders sei, denn es fiel mir auf, dass der Autor die so behandelten Bacillen zum Extrahiren albuminöser Materien mit 1% Kalilauge erst lange kalt, dann auf dem Wasserbade behandelte, was er vermuthlich nicht gethan hätte, wenn er es mit Wasser hätte erreichen können. Endlich habe ich den ausgekochten

1) Wiener akad. Sitzungsber. XCVII, Abth. 2, Dec. 1888.

Digitized by Google

Bacillenbrei mit 3% NaCl zerrieben, um auf eine in Wasser unlösliche Heteroalbumose zu prüfen: ebenfalls mit negativem Erfolge.

Wir sind somit ganz auf die Albumosen des Nährbodens zurückverwiesen, d. h. zunächst auf das leidige Handelspepton. So lange die Darstellung des Tuberculins ganz in den zuverlässigen Händen R. Koch's oder in anderen von ihm berufenen und garantirten lag, darf man annehmen, dass das verwendete käufliche Nährpepton stets das gleiche Präparat gewesen und es war dies einer der Gründe, weshalb man der Zurückhaltung und Ausschliessung aller Concurrenz auf diesem Gebiete zustimmen musste. Andere lagen sicherlich nahe genug, denn man kann, ohne sich banal auszudrücken, sagen, das Tuberculin sei ein Gebräu. Man brauchte sich nur zu erinnern, wie viele gänzlich unbekannte, an Ort und Zeit gebundene, vom Menschen gegenwärtig unbeherrschbare Factoren bei der Herstellung des bekanntesten von allen, das ja ebenfalls mit Mikroorganismen erzeugt wird, mitwirken, um zu wissen, wie unsicher der Erfolg durch die geringste Aenderung der Bedingungen werden kann. Welche Mittel und welche Arbeit sind aufgewendet worden, um ausserhalb Bayerns sog. echtes Bier zu brauen! Man hat die erfahrensten Brauer aus den besten Brauereien des Landes kommen lassen, ihnen das Denkbare an gleich vorzüglichem Material und Einrichtungen zur Verfügung gestellt, ja die Hefecultur vollkommen wissenschaftlich betrieben, und nirgends mit dem gewünschten Erfolge. Das Produkt war stets etwas anderes, oft in wesentlichen Eigenschaften unerwünschtes. Es wird gut sein, dieses naheliegende Beispiel vor Augen zu behalten bis zum Beweise des Gegentheils für die Fabrikation des Tuberculins. Sollte dabei Aehnliches vorkommen, so enthielte es einen Grund mehr, die vollkommenste Isolirung und Reinigung der wirksamen Albumose ungesäumt in Angriff zu nehmen.

Weil das gereinigte Tuberculin eine Albumose oder ein Albumosengemenge ist, kann fast mit Sicherheit vorausgesetzt werden, dass es verschieden ausfällt bei wechselnder Zusammensetzung des Handelspeptons. Diese käuflichen Peptone sind bekanntlich der Hauptmenge nach nicht, was ihr Name besagt, sondern Gemenge mehrerer Albumosen mit mehr oder minder merklichem Pepton-

Digitized by Google

gehalt. Manche enthalten das durch die Bromfärbung leicht kenntliche Tryptophan, das aus der Magenschleimhaut stammen kann, in einzelnen mir bekannten Fällen auch von Trypsinverdauung herrührt, womit nachgeholfen wird, um etwas besseren Peptongehalt der Albumose zu erzielen, wie man es an dem schlechten Geschmack und der hygroskopischen Beschaffenheit des Präparates erkennt. Das Tryptophan des Tuberculins konnte also ebenfalls aus dieser Quelle stammen, so gut wie ein grosser Theil seiner Albumosen und des Peptons, und man ist nicht sicher, ob das Gleiche nicht auch für die indolähnliche Substanz und andere weniger geprüfte Stoffe gilt.

Aus diesen Gründen habe ich die Produkte einiger Culturen von Tuberkelbacillen untersucht, die auf einer einzigen gut bekannten reinen Albumose gewachsen waren. Ich habe dazu die Protoalbumose aus Fibrin benützt, indem ich 1% davon in schwach alkalisirter Kalbfleischbrühe mit 3% Glycerin und 0,5% NaCl auflöste. Herr Dr. Cramer, dem ich dafür, wie für die weiteren von ihm angelegten Culturen zu besonderem Dank verpflichtet bin, züchtete darauf in Antheilen von je 50 ccm mit möglichst grosser Oberfläche in einigen Kölbchen Tuberkelbacillen bei 38—38,2° C. in 40 Tagen und prüfte die Culturen auf ihre Reinheit.

Die Untersuchung der ausgewaschenen Bacillen ergab dasselbe Resultat wie früher, nur habe ich hinzuzufügen, dass das in diesem Falle mituntersuchte Alkoholextrakt der Bacillen zu meiner Ueberraschung die indolähnlichen Reaktionen gab, ja mit HCl allein gekocht sich schwach röthete, wie wenn es Nitrit enthielte. Die Bromfärbung des Tryptophans war nicht damit zu erhalten.

Die hellgelbliche, klar erhaltene, geruchlose Nährflüssigkeit reagirte sehr schwach alkalisch, was sich beim Kochen nicht änderte, und liess selbst mit HNO_3 keine Spur coagulabeler Albumine erkennen. Eine Probe mit HCl gekocht färbte sich schwach röthlich, deutlicher auf Zusatz von Nitrit. Eingedampft und mehrere Tage kalt gestellt, schieden sich aus der Gesammtmasse nur Krystalle von NaCl aus. Diese concentrirte, Glycerin enthaltende Masse wurde mit viel Alkohol ausgekocht, worauf der Alkohol wieder das Glycerin hinterliess, aus dem in keiner Weise Krystallisationen etwa von Tyrosin oder

Digitized by Google

von Leucin zu erhalten waren. Der Rückstand nahm mit Brom nur schwache Rosafarbe an, die mit geringem Bromüberschuss verschwand; er enthielt demnach unvergleichlich weniger Tryptophan, als das gleiche Educt des Koch'schen Tuberculins. Deutlicher fiel die Färbung mit HCl und mit HCl + Nitrit aus, die Probe mit dem in HCl getränkten Fichtenspahn dagegen sehr zweifelhaft.

Die Alkoholfällung schien sich zuerst in Wasser ganz zu lösen, gab aber beim Kochen zarte weissliche Flöckchen, die sich gut auswaschen liessen. Im Wasser suspendirt, wurden sie mit HNO_3 im Sieden kaum gelb und kaum stärker gefärbt bei der Millon'schen Probe; in 2% Essigsäure unlöslich, ebenso in der Kälte in verdünntem Natron, verschwanden sie in letzterem nur beim Kochen. Die Flöckchen machten mir den Eindruck von etwas in der Nährlösung im gequollenen Zustande suspendirt Gewesenem, das durch die Alkoholbehandlung zum Schrumpfen gebracht und zum Abfangen geeignet geworden war. Albuminös war die Substanz augenscheinlich nicht. Die davon befreite Wasserlösung wurde vollkommen neutral durch Steinsalz stark getrübt und der Niederschlag bestand, wie aus den Reaktionen sofort ersichtlich, aus einer Protoalbumose. Enthält auch Koch's Tuberculin etwas von diesem Körper, nach Hunter sogar genügend, um mit NaCl Trübung erkennen zu lassen, was ich freilich nicht sah, so war derselbe im jetzigen Falle sicher in ganz bedeutend grösserer Menge vorhanden, wie ich nicht zweifle, als Rest der in den Nährboden gegebenen Protoalbumose. Dass die mit NaCl gesättigte Lösung weiter gefällt wurde durch Essigsäure, ist selbstverständlich, weil die Protoalbumose sich ohne Ansäuern niemals vollständig ausscheidet, und war darum noch kein Beweis für Deuteroalbumose. Der zweite Niederschlag schien mir jedoch für jenen zweiten Antheil der Protoalbumose zu erheblich. Ausserdem erwies sich das saure Filtrat, das weder zu viel, noch zu wenig Essigsäure enthielt, wie es zu maximaler Ausfällung nöthig ist, noch albumosehaltig, nach einigem Verdünnen durch HNO_3 noch fällbar, was nur eintritt bei Gegenwart von Deuteroalbumose.

Endlich wurden aus einem Antheile der mit Alkohol gereinigten, in Wasser löslichen Substanzen die gesammten Albumosen

Digitized by Google

mit besonderer Sorgfalt nach unserem Verfahren des Siedens unter wechselnder Reaktion durch Ammonsulfat vollkommen ausgeschieden und die übrig gebliebene salzgesättigte Lösung mit der Biuretprobe auf Pepton geprüft. Die Reaktion fiel ungemein schwach aus, war aber kenntlich.

Die Tuberkelbacillen scheinen hiernach aus Protoalbumose wirklich Deuteroalbumose und Spuren von Pepton zu bilden, ferner Tryptophan und die indolverdächtige Substanz. Vergleiche ich das hier Gefundene mit dem am Koch'schen Tuberculin Beobachteten, so ergibt sich als sicherer Unterschied eine grössere Menge Protoalbumose und vielleicht im Verhältniss zu den Albumosen eine geringere Menge der übrigen Produkte, mit Ausnahme der deutlicher angezeigten indolähnlich reagirenden Substanz. Im Ganzen gleicht die Albumosezersetzung der tryptischen; doch stimmt die Abwesenheit des Tyrosins (wenn sicher zu stellen) und die Anwesenheit des Indolartigen nicht damit. Geht die Deuteroalbumose als die secundäre (wie bei der Verdauung) aus der Protoalbumose hervor, und ist sie es, welche die weiteren Produkte liefert, so darf man schliessen, dass Koch's Tuberculin aus einem Nährboden stammt, der Deuteroalbumose vermuthlich vorwiegend enthielt. Den Bakteriologen fiele es zu, nachzusehen, ob die in unserem Falle restirende Protoalbumose specifische Wirksamkeit besitzt und ob die hier sicher durch die Bacillen erst entstandene Deuteroalbumose stärker wirkt als die Koch'sche, die ausser der letzteren auch die unveränderte des Nährbodens enthalten könnte.

Zur Controle habe ich mehrfach schwach alkalische Lösungen von Protoalbumose verschiedener Concentration im Dampfsterilisator gekocht und monatelang, theils unter Watteverschluss, theils in zugeschmolzenen Kolben mit und ohne atmosphärische Luft bei 35—40° C. conservirt. Sie zeigten sich stets unverändert. Bei dem energischen stundenlangen Sterilisieren trübten sie sich zwar regelmässig durch einen grauen flockigen Bodensatz, der aus Silicaten mit Spuren von Schwefeleisen bestand. Solche Controlen sind übrigens fortzusetzen mit allen Zusätzen, die für die Culturen ausser den Albumosen erforderlich oder gebräuchlich sind, ja selbst unter Mitwirkung von Dingen, die nach Art mancher Orga-

Digitized by Google

nismen Beziehungen zum atmosphärischen Sauerstoff herstellen könnten.

Zur Orientirung über das Verhalten der Protoalbumose gegen Bacterien im Allgemeinen habe ich Bacillus subtilis und Bacillus prodigiosus herangezogen. Den ersten Versuch mit Heubacillen darf ich, weil die Schlusscontrole durch Plattenculturen unterblieb und weil am Ende des Versuchs unter den im hängenden Tropfen schwach beweglichen Bacillen nicht nur solche mit Sporen in der Mitte, sondern auch einzelne mit endständigen Sporen gefunden wurden, nicht als ganz rein ansehen, obgleich er in chemischer Beziehung nicht allzu Abweichendes ergab.

1. 400 ccm. 4% Lösung von Protoalbumose wurden mit einem linsengrossen Klümpchen Liebig'schen Fleischextrakts versetzt, schwach alkalisirt, in strömendem Dampfe sterilisirt und nach dem Erkalten mit rein gezüchteten Heubacillen inficirt. Nach dem Erscheinen der ersten Cultur wurde der Kolben 15 Minuten auf 100° C. erhalten, um die folgende wider aus den Sporen hervorgehen zu lassen. Da die Cultur sich langsam entwickelte, liess ich sie vom 26. December 1890 bis 28. April 1891 im Brutkasten bei 30—40° C. stehen. Es bildeten sich spröde Häutchen, die durch Schütteln zu Boden sanken und neuen Platz machten. Die Masse roch zum Schluss nicht faulig, sondern kräftig nach NH_3 und reagirte stark alkalisch. Die klar abfiltrirte Lösung, deren Volum unter dem hohen Wattepfropf wenig abgenommen hatte, bedurfte mehrerer Cubikcentimeter 3% Essigsäure zum Neutralisiren. Hierbei gab es keine Ausscheidung, während sich beim Ansäuern CO_2 entwickelte, in der Siedehitze unter geringer Trübung und Bildung eines schwer zerstörbaren Schaums. Eine Probe mit HNO_3 erhitzt wurde nicht trüber, sondern klar; sie enthielt demnach keine coagulabeln Albumine. Beim Eindampfen entwickelte sich ein leimartiger, wenn man will, nicht fauliger Geruch und schied sich überraschend viel Tyrosin aus, dessen Mutterlauge mit Brom intensiv violett wurde, mit HCl und Nitrit dagegen in keinem Stadium anders als orange bis gelb. Auch Nitrite waren nicht darin zu erkennen. Da in der concentrirten Lösung weder mit NaCl noch mit NaCl und Essigsäure Trübung entstand, konnten nur wenig Albumosen darin sein.

Digitized by Google

Alkohol gab dagegen massenhafte harzig flüssige Fällung, wie in albumosearmem Pepton, und als dieselbe gut mit absolutem Alkohol ausgekocht wider in Wasser gelöst worden, entstand darin durch Ammonsulfat nur eine schwache Ausscheidung, die sich als Albumose erwies. Da Kupfersulfat in der letzteren äusserst schwache Trübung erzeugte, war nur noch eine Spur der Protoalbumose vorhanden, und was daneben noch als Albumose angesprochen werden konnte, stellte offenbar nur eine sehr kleine Menge Deuteroalbumose vor. Fast das ganze Quantum der ursprünglichen Albumose = 16 g war also zersetzt, an dessen Stelle zunächst Pepton in bedeutender Menge erschien. Dasselbe war mit Ammonsulfat nicht fällbar. Im Alkoholextrakt fand sich abermals Tyrosin und viel Leucin, sowie das gesammte Tryptophan, dagegen nichts, das Indolreaktion gegeben hätte.

Die Analogie dieser Zersetzung mit der pankreatischen durch Trypsin ist sehr auffallend, nur war die Ammoniakbildung jedenfalls weit bedeutender als die von Hirschler[1]) und von Stadelmann[2]) bei Trypsinverdauung gefundene.

2. Ein zweiter Versuch mit 2,5 % Protoalbumose wurde am 16. Februar von Dr. Cramer angesetzt. Obgleich am 20. Februar nachgeimpft, entwickelte sich die Cultur sehr langsam und in der ganzen Zeit bis 3. Mai nicht reichlich. Die Lösung erwies sich wider stärker alkalisch und roch kräftig nach NH_3. Mit Essigsäure angesäuert und gekocht filtrirte sie klar mit säuerlichem, nicht fauligen, jetzt erst an Leim erinnernden Geruch. Mit HCl erwärmt röthete sie sich ohne weiteres, darauf recht brillant rein roth mit Nitrit. Die Verarbeitung wie im vorigen Versuch ergab sehr wenig Albumosen, worin Protoalbumose nicht mehr zu erkennen war, aber auch nur sehr geringe Reste von Pepton, dagegen Tyrosin und Leucin in grosser Menge nebst viel Tryptophan. Hier war also sogar das Pepton fast ganz zersetzt und lag ein Prozess vor wie bei der Fäulniss im Allgemeinen, nur dass weder deren specifischer Geruch vorhanden war, noch vollkommene Uebereinstimmung mit der echten Indolreaktion, wie sich namentlich in der nur rothen, nicht

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 10 S. 302.
2) Diese Zeitschr. Bd. 24 S. 261.

Digitized by Google

purpurnen Fichtenspahnfärbung zeigte. Die Plattenculturen von Dr. Cramer erwiesen die Reinheit des Versuchs.

3. Bei einem dritten mit demselben Material inficirten gleichzeitigen Versuche bestand die Nährlösung, genau wie für die Tuberkelbacillen, aus alkalisirter Kalbfleischbrühe, 1% Protoalbumose, 5% Glycerin und 0,5% NaCl. Die Cultur hatte sich hier am besten entwickelt. Auffallend war es, dass das bei 54° C. schmelzende, zum Dichten des Wattepfropfes verwendete Paraffin z. Th. in Stalaktitenformen in den Kolbenhals hinabhing und zu einigen Inseln erstarrt auf der Lösung schwamm, obgleich die Temperatur nicht über 38,2° C. gestiegen war, und sich in den Nachbargefässen nichts ähnliches eingestellt hatte. Der Kolbeninhalt reagirte nicht stärker alkalisch als ursprünglich, roch eher säuerlich als nach NH_3 und gar nicht leimartig. Albumosen und Peptone nachzuweisen, gelang nur sehr zweifelhaft; obgleich schwache Trübung mit NaCl und Essigsäure, etwas stärkere mit Ammonsulfat in der durch Einengen und Alkoholfällung vorbereiteten Substanz zu erzielen waren, so gaben doch weder diese Fällungen noch sämmtliche Lösungen, die das Pepton hätten enthalten müssen, deutlich Biuretreaktion. Tyrosin, Leucin und Tryptophan waren sehr reichlich vorhanden, während die Indolproben vollkommen negativ ausfielen. Ich muss dieses sehr abweichende Resultat der veränderten Zusammensetzung des Nährbodens zuschreiben, vielleicht einem Einflusse des Glycerins, denn es ist nicht abzusehen, wie das NH_3 durch den anscheinend noch schliessenden Wattepfropf verdunstet sein sollte, da es in dem viel länger dauernden Versuche 1, wo der Verschluss nicht durch Paraffin verstärkt worden und die Temperatur oft auf 40° C. gestiegen war, nicht entwichen war. Dass die indolähnliche Substanz sich verflüchtigt habe, ist auch nicht anzunehmen, weil sie in allen beliebig gekochten Lösungen noch angetroffen wird. Der geringe Rest von Albumosen und Pepton fällt weniger auf, weil weit weniger Albumose verwendet war.

4. Eine Cultur des Bacillus prodigiosus auf Kalbfleischbrühe, Protoalbumose und Glycerin in denselben Verhältnissen wie in Versuch 3 und im übrigen genau unter denselben Bedingungen gewachsen, lieferte eine sehr trübe, mit der Zeit fast farblos gewordene,

Digitized by Google

äusserst schwach alkalische Masse von fadem, nicht eigentlich fauligem Geruch. Da sie ganz trüb filtrirte, wurde sie in toto mit Essigsäure versetzt gekocht, eingedampft und mit Alkohol extrahirt, der in siedendem Wasser unlösliche, die Bacillen enthaltende Häutchen hinterliess. Das in Wasser Lösliche wurde von Steinsalz nicht getrübt, wenig darauf von salzgesättigter Essigsäure, mehr von Ammonsulfat. Die Niederschläge sowohl wie das letzte Filtrat gaben sehr mangelhafte, obschon kenntliche Biuretreaktion. Die Albumosen schienen mitsammt dem daraus hervorgehenden Pepton fast ganz zersetzt zu sein. Statt ihrer fanden sich reichlich Tryptophan, Leucin und Tyrosin und in kleiner Menge, jedoch gut kirschrothe Färbungen veranlassende Indol gebende Substanz.

Diese Versuche, wie unvollkommen sie noch sein mögen und wie sehr sie der Wiederholung, Variirung und Ausdehnung auf grössere Materialmengen behufs genauerer chemischer Untersuchung bedürfen, lassen bereits erkennen, dass Bacillus subtilis und B. prodigiosus dem Tuberkelbacillus an zersetzender Wirkung auf Albumosen quantitativ ausserordentlich überlegen sind. Dagegen sind die chemisch erkennbaren Produkte, soweit unser Verfahren sie einstweilen charakterisiren und unterscheiden lässt, die gleichen. Unter gewissen Bedingungen, wie in Versuch 3 können einzelne dieser Produkte fehlen. Hinzuzufügen bleibt, dass in keinem Falle der für gewisse Stadien der Fäulniss so charakteristische SH_2 oder Sulfide zu bemerken waren, vielleicht im Zusammenhange mit dem Auftreten des Tryptophan, (das nach Stadelmanns[1]) Untersuchungen schwefelreich ist und, wie schon Claude Bernard am Schwinden der Rosafärbung mit Chlor erkannte, intensiverer Fäulniss weicht.

An reichlicherem Material wird noch zu prüfen sein, worauf die von Koch beschriebene partielle Fällbarkeit seiner Albumose durch Essigsäure beruht. Eine solche Albumose tritt auch bei der Trypsinverdauung auf, fällbar nur bei einem gewissen, nicht zu geringen Grade des Ansäuerns und erst in grösserem Ueberschuss der Säure löslich.

Heidelberg, September 1892.

1) Diese Zeitschr. Bd. 26 S. 491.

Digitized by Google

Ueber die Entwicklung der motorischen Nervenendigung.

Von

Dr. **Karl Mays.**

(Mit Tafel I u. II.)

Unsere Kenntniss vom Zusammenhange zwischen Nerven- und Muskelfaser enthält bis auf den heutigen Tag noch viele Lücken. Zwar sind der Stimmen, die sich gegen die scharf begrenzte Endausbreitung des Axencylinders bei den Wirbelthieren in Form der motorischen Endgeweihe erheben, nur noch wenige; aber schon die nächste sich daran anschliessende Schicht, die bei den meisten Wirbelthieren vorkommende Plattensohle, stellt ihrer Deutung grosse Schwierigkeiten in den Weg. Die Trennung der Muskelsubstanzen in Fibrillen und Sarkoplasma von Rollet oder in Rhabdia und Sarkoglia von Kühne hat die Frage entstehen lassen, welche von diesen beiden Substanzen das contractile Element des Muskels sei. Die protoplasmatische Natur der Sarkoglia legt den Gedanken nahe, dass ihr diese Function zukomme, und da die Sarkoglia diese Natur mit der Plattensohle theilt, musste die Frage entstehen, ob auch letztere zur contractilen Substanz gehöre, während sie ihrer Topographie nach wohl auch zum Nervenende gerechnet werden kann und vor der Entdeckung der Endgeweihe damit beschrieben worden ist. Endlich konnte sie auch eine zwischen Nerv und Muskel eingeschaltete indifferente Masse darstellen, von der dann immer noch zweifelhaft bliebe, ob sie genetisch dem Nerven oder dem Muskel angehöre, und über deren etwaige Bedeutung zu reden, hier nicht der Ort ist. Ich stütze mich bei dieser Betrachtung wesentlich auf die Untersuchungen und Ausführungen Kühne's, der seit seiner Entdeckung der Endgeweihe für die Contiguitätslehre von Nerv und Muskel bei den

Digitized by Google

Wirbelthieren eingetreten ist, und dem ich mich nach eigenen Anschauungen voll und ganz anschliessen muss. Kühne hat aber darin keineswegs ein principielles Verhältniss zu finden geglaubt, in welchem das Nerv-Muskelsystem aller Thiere übereinstimmen müsse, im Gegentheil stets die Möglichkeit betont, dass bei Wirbellosen eine Continuität von Nerv und Muskelsubstanz bestehen könnte, die wohl als ein Uebergang der Axencylindersubstanz in die Sarkoglia aufzufassen wäre, ja sogar die Frage gestreift, ob die Contiguität nicht etwa eine ontogenetische Erwerbung sei, während im embryonalen Zustande eine Continuität bestehen könnte[1]). Aber auch dies sind offene Fragen, und die andere Möglichkeit nicht ausser Acht zu lassen, dass es eines Tags gelingen werde, mit den stets sich verbessernden Mitteln der mikroskopischen Technik da distincte Nervenendigungen aufzufinden, wo sie unsere bisherigen Methoden noch nicht haben erkennen lassen.

Diese Fragen wären wohl leicht zu entscheiden, wenn man einen klaren Einblick in die Entwicklung dieser Gebilde hätte. Danach ist in manigfacher Weise gestrebt worden; die Forschung hat aber bisher nur grosse Gegensätze zu Tage gefördert, die sich der Hauptsache nach in die Frage zusammenfassen lassen, ob der Zusammenhang von Nerv und Muskel ein von vorn herein bestehender oder ein erst im Laufe der Entwicklung sich ausbildender ist. Ohne mich auf Einzelheiten einzulassen, will ich hier nur hervorheben, dass die Angaben derer, die ein Auswachsen des Nervs aus dem Centralorgan und folglich secundäre Vereinigung mit dem Muskel zu erkennen glauben, immer mehr zunehmen; nichtsdestoweniger halten hervorragende vergleichende Anatomen an der Lehre von dem ursprünglichen Zusammenhange fest. Namentlich ist es in neuerer Zeit Fürbringer, der in seinem grossen Werke über die Morphologie und Systematik der Vögel[2]), in dem er die Frage über den Zusammenhang von Muskel und Nerv eingehend discutirt, diese Anschauung vertheidigt. Für dieselbe sprechen allerdings wichtige theoretische Gründe; denn sie hebt uns über die Erklärung des räthselhaften, nach der andern Ansicht aber anzunehmenden Aufsuchens und

1) Zeitschr. f. Biol. Bd. 22 N. F. S. 334.
2) Amsterdam Tj van Holkema 1888 II. Th. S. 896 ff.

Digitized by Google

Findens ihres späteren Endorganes durch die Nerven hinweg. Durch die Untersuchungen Hensen's schien sie eine thatsächliche Stütze gefunden und durch die Kleinenberg'sche Lehre von den Neuromuskelzellen eine weitere Förderung erhalten zu haben. Wenn nun auch Fürbringer den vielen Einwänden, die gegen diese Lehre gemacht worden sind, zuerkennt, dass sie eine eingehende Beachtung verdienen und die ursprüngliche Kleinenberg'sche Lehre modificiren können, so kann er sich doch nicht davon überzeugen, dass sie dieselbe umzustossen im Stande sind. Den positiven Angaben, namentlich von His, über das Auswachsen von Nervenfasern setzt er sehr bestimmt ausgesprochene Zweifel entgegen[1]). Damals waren die neueren Arbeiten von His noch nicht erschienen, die es in ihrer Klarheit mir schwer machen, an dem Auswachsen der Nervenfasern aus dem Centralorgan, speciell aus den Neuroblasten zu zweifeln. Nichtsdestoweniger kann man die Anschauungen Fürbringer's nicht ganz von der Hand weisen, wenn er die Möglichkeit betont, dass der Zusammenhang durch sehr feine, unseren heutigen Mitteln noch unzugängliche Fasern hergestellt werden könne. Wenn Fürbringer sagt[2]), dass er sich denjenigen Autoren anschliesst, welche die Ganglienzellen aus Zellen des Ektoderms und den Axencylinder als einen Fortsatz der Ganglienzelle entstehen lassen und[3]) dass die einzelnen motorischen Nervenfasern als anfänglich äusserst feine Ausläufer der centralen Ganglienzellen entstehen, die sich in der Richtung nach den von dem benachbarten Urwirbel abstammenden Muskelzellen erstrecken und verlängern, so macht dies den Eindruck, als wenn er selbst eine secundäre Vereinigung zugeben wolle; wenn er aber weiter unten[4]) sagt, dass er zu der Auffassung komme, dass es sich hinsichtlich der Nervenfaser (Axencylinder) nicht um einen in den verschiedenen Phasen ihres ontogenetischen Wachsthumes peripher frei endenden Ganglienzellenfortsatz handelt, so glaube ich, das so verstehen zu müssen, dass er einen ursprünglichen indifferenten, äusserst feinen, wohl protoplasmatischen Zusammen-

1) a. a. O. S. 933.
2) a. a. O. S. 930.
3) a. a. O. S. 931.
4) a. a. O. S. 933.

Digitized by Google

hang annimmt, eine primäre unsichtbare Verbindungsfaser zwischen Ganglienzelle und Muskelfaser, die sich erst secundär, von der Ganglienzelle ausgehend, zum definitiven Axencylinder differenzirt. So könnten nun wohl auch die neuesten His'schen Resultate aufgefasst werden, aber man muss doch bedenken, dass diese unsichtbaren Fäden eben nur eine Annahme sind, die des Beweises bedarf. Thatsächlich gestützt könnten sie nur durch Hensen's Beobachtungen werden, von denen Fürbringer selbst[1]) zugeben muss, dass sie später nicht bestätigt wurden. Im Uebrigen scheinen sie wohl von der Theorie verlangt zu werden, weil sie sonst Unerklärliches erklären; wie oft aber wird anfangs Unerklärliches in ganz anderer als der erwarteten Weise aufgehellt!

Eine andere Ueberlegung schien mir den ursprünglichen Zusammenhang von Nerven- und Muskelfaser unmöglich erscheinen zu lassen. Wenn man auch, bedenkend, dass der Anfang aller Entwicklung in Zelltheilungen besteht, den Gedanken nicht von der Hand weisen kann, dass viele dieser Zellen durch feine, unseren Untersuchungen vielleicht noch vielfach entgehende Fädchen im Zusammenhang bleiben könnten, so schien mir ein in der Topographie der Entwicklung gelegener Grund dies doch für Nerv und Muskel auszuschliessen. So lange man die Keimblätter als einfache Abspaltungen betrachtete, schien allerdings von dieser Seite nichts gegen persistirende Verbindungen auch zwischen Ganglienzelle und Muskel einzuwenden zu sein. Wenn sich aber das innere Keimblatt durch Einstülpung, durch Gastrulation bildet, eine Ansicht, die in der Embryologie immer allgemeiner zu werden scheint, und die Urwirbel, aus denen die Muskulatur hervorgeht, in letzter Instanz von diesem abstammen, welches also erst secundär, von weit her an seine definitive Stelle, nämlich in die Nachbarschaft des Ektoderms gelangt, so schien mir der ursprüngliche Zusammenhang wohl kaum aufrecht zu erhalten zu sein. Ich sah später, dass Fürbringer diesen Einwand auch bedacht habe, dass er aber gegen denselben die Beobachtungen Hatschek's[2]) anführt, aus denen

1) a. a. O. S. 910.

2) Studien über die Entwicklung des Amphioxus. Arb. des zool. Inst. zu Wien. IV. Wien 1881.

Digitized by Google

hervorgeht, dass beim Amphioxus die ganze Rückenanlage durch die successive nach hinten vordringenden Wucherungen der Uebergangsstelle der beiden Keimblätter zur Ausbildung kommt, „so dass der Schluss erlaubt scheint, dass in der Rückengegend Ektoderm und Entoderm direktere Beziehungen zu einander darbieten als in der zuerst gebildeten Bauchgegend, und dass sie hier im gewissen Sinne gar nicht principiell von einander zu scheiden sind". Wenn dies auch bis jetzt noch eine einzelstehende Beobachtung ist, die jedenfalls auch noch auf höhere Thiere ausgedehnt werden muss, so muss man doch anerkennen, dass sie principiell den oben genannten Einwand beseitigt.

Noch von einer anderen Seite konnte man wichtige Aufschlüsse für den Zusammenhang zwischen Nerven- und Muskelfaser erwarten, nämlich auf dem Gebiete der pathologischen Neubildung, namentlich der Regeneration. Ich kann mich auch hier in die vielen Details der Controversen, über die Neubildung der Nervenfasern nicht einlassen, namentlich da ich nicht glaube, dass auf diesem Gebiete sich viel für unsere Frage gewinnen lässt. Einmal sind die thatsächlichen Angaben auch hier sehr verschieden, indem man nicht einmal einig ist, ob die Regeneration vom Axencylinder oder anderen Geweben, seien es nun solche der Nervenscheiden oder gar völlig indifferente, wie Wanderkörperchen, ausgehe, oder ob das centrale oder periphere Ende oder beide, oder endlich das dazwischen liegende Gewebe den Ausgangspunkt der Regeneration bilde; sodann aber muss man mit der Anwendung pathologischer Verhältnisse auf normale vorsichtig sein; denn wenn man z. B. auch anerkennen muss, dass die normale Heilung völlig durchtrennter Nerven dem Principe des Auffindens getrennter Gewebe zu entsprechen scheint, so bleiben doch immer, sei es nun in dem in continuo erhaltenen aber lädirten Nerven oder in dem Raume, wo ein etwa herausgeschnittenes Stück Nerv gelegen hatte, Bahnen erhalten, in denen die Regeneration zu verlaufen genöthigt ist, Bahnen, die bei der ontogenetischen Entwicklung eben noch des Nachweises bedürfen. Wenn also der wachsenden Axencylinder in seinem Verlaufe der Beobachtung so grosse Schwierigkeiten entgegenstellt, so musste man versuchen, zu sehen, wie sich die Sache da gestalte,

Digitized by Google

wo er im ausgewachsenen Zustande in die Muskelfaser übergeht. Hier konnte man a priori sehr viele Möglichkeiten erwarten, die zum Theil wohl auch immer noch schwierig zu deuten sein konnten, zum Theil aber auch klare Aufschlüsse über die Frage zu geben versprachen. Zwischen Nerv und Muskel ist als ein bei vielen Thieren verhältnissmässig grosses Organ die Endplatte eingeschaltet, von dessen Entwicklung man wohl eher Klarheit zu bekommen annehmen durfte, als von den feinen Nervenfasern. Hier war vielleicht am ersten zu hoffen, einen etwa von vornherein bestehenden Zusammenhang nachzuweisen; auf der anderen Seite konnte aber möglicherweise ein Stadium aufgefunden werden, in dem der sichere Nachweis gelang, dass der Muskel noch nicht innervirt sei. Dann sind wieder verschiedene Fälle denkbar: entweder das Nervenende entwickelt sich in der Muskelfaser, und die Nervenfaser vereinigt sich dann mit diesem, oder die Nervenfaser schwillt im Muskel, ehe sie jedoch die Muskelfaser erreicht, zum Endorgane oder wenigstens einem Theil des letzteren (wodurch möglicherweise die Rolle der Plattensohle entschieden werden konnte) an, und dieses tritt erst später an die Muskelfaser heran. Tritt die Nervenfaser an das in der Muskelfaser gebildete Endorgan heran, so konnte man freilich auch hier wieder die unseren optischen Mitteln entgehenden primären Verbindungen annehmen; kaum aber dürfte solchen noch das Wort zu reden sein, wenn das Endorgan sich schon ausserhalb der Muskelfaser als Verbreiterung der zutretenden Nervenfaser ausbildete. Sicherlich verlohnte also dieser Ort eine Untersuchung, bei der sich auch die Details der Entstehung des Endorganes ergeben mussten.

Diesen Fragen ist aber eine andere aus der Muskelentwicklung vorauszuschicken, nämlich die, ob die Muskelfasern bei ihrer Entwicklung oder auch im späteren Leben, namentlich bei etwaiger Regeneration, sich theilen oder ihre Neubildung immer nur aus Zellen geschieht, während die Frage, woher diese Zellen stammen, ob aus „wieder embryonal gewordenen“ Muskelkörperchen oder aus Zellen, die sich im Bindegewebe vorfinden, weniger in Betracht kommt, und auch die Frage für unsere Aufgabe nur in zweiter Linie steht, ob die Muskelfaser nur aus einer Zelle oder aus mehreren sich aneinanderlegenden entsteht.

Digitized by Google

Für die Entwicklung der Nervenendigung ist aber ein verschiedener Modus zu erwarten, je nachdem sie sich mit der Muskelfaser theilen muss, indem jede einzelne Muskelfaser ihr Nervenende von vornherein besitzt oder früh erhält, oder eine Muskelfaser sich zuerst von einer anderen abspaltet und dann erst ein Nerv an sie heranwächst. So wichtig diese Frage überhaupt für die Muskelentwicklung ist, so ist sie doch auch, wie viele andere noch keineswegs entschieden. Für dieselbe sind einmal Zählungen von Muskelfasern in jungen und alten Muskeln in's Feld geführt, sodann histologische Bilder, die auf Spaltungen in den Muskelfasern deuten und endlich jene merkwürdigen Gebilde, die bei manchen Thieren sich als Bündel feiner Muskelfasern darstellen, die Muskelspindeln.

Von Budge[1]) sind Faserzählungen an Froschgastrocnemien angestellt worden, indem er die Muskelfasern mit Salpetersäure und chlorsaurem Kali isolirte. Nun sind allerdings gegen dies Object Einwände zu machen: der complicirte Bau der Muskeln, die sehr bedeutende Faserzahl und der Umstand, dass bei den feineren Fasern jüngerer Exemplare leichter Zählungsfehler vorkommen als bei den dickeren erwachsener Thiere, lassen das Object und die Art der Zählung beanstanden, indessen war sich Budge der Schwierigkeiten wohl bewusst und hat sie beachtet in der Art, dass er in zweifelhaften Fällen, wo die Isolirung nicht vollkommen gelang, bei jungen lieber mehr, bei älteren Thieren lieber weniger zählte, und weiter sind die Zahlenunterschiede so enorm und mit der Länge des Frosches so proportional, dass man die Resultate doch nicht unbeachtet bei Seite schieben sollte. Ich will hier die Zahlen seiner zweiten Arbeit wiedergeben:

Länge des Frosches vom	1	2	3	4	5	
Scheitel bis zum After:	13	15,5	17	46	80	mm
Zahl der Fasern:	1053,	1336,	1727,	3434,	5711	„

Allerdings stehen diesen Angaben die Resultate von Aeby[2]) gegenüber. Derselbe untersuchte ein sicherlich leichter zu übersehendes

1) Archiv f. physiol. Heilkunde, N. F. Bd. 2, 1858, S. 71 und Untersuch. zur Naturlehre des Menschen u. der Thiere von J. Moleschott, Bd. 6, Giessen 1860, S. 40.

2) Zeitschrift f. rat. Med., III. Reihe, Bd. 14 S. 182.

Digitized by Google

Object, den Sartorius und benutzte eine andere Methode, nämlich die Isolirung mit mässig verdünnter Salzsäure und kam zu dem Resultate, dass eine Zunahme der Faserzahl nicht zu constatiren sei. Allerdings erforderten seine Resultate auch eine Erläuterung, und er gibt selbst zu, dass es sich nicht läugnen lasse, dass die höheren Altersstufen im Allgemeinen mehr hohe Zahlen zeigen als die tieferen, und dass bei ihnen die niedrigen Zahlen weniger tief sinken als bei den letzteren. Auf der anderen Seite macht er darauf aufmerksam, dass der Unterschied bei ihm überhaupt nicht so gross ist wie bei Budge (sein Verhältniss der Mittelzahlen ist bei ungefähr gleichen Unterschieden in der Länge der Thiere 1 : 1,4, während das von Budge 1 : 5 ist) sodann betont er die recht wesentliche Verschiedenheit der Faserzahl bei gleich grossen Individuen und endlich führt er mit Recht an, dass das Verhältniss von Länge des Thieres und Faserzahl insofern nicht immer über diese Frage entscheiden kann, als die Länge der ausgewachsenen Thiere sehr verschieden sei, und man einem kleinen Frosche nicht ansehen könne, bis zu welcher Grösse er anwachsen werde; dass es aber nahe liege, anzunehmen, dass der grössere Frosch der bevorzugtere sei, und bei der Gleichartigkeit der Entwicklung aller seiner Theile auch alle seine Organe in gleicher Weise bevorzugt sein müssten. Unterstützt werde übrigens diese Annahme auch noch durch die Beobachtung, dass die gewaltigen Frösche der Spreeniederungen bei Berlin eine grössere Faserzahl im Sartorius besitzen als die weitaus kleineren Basels, an denen seine Untersuchungen angestellt waren. Man muss gestehen, dass diese Gründe Aeby's sehr zu beachten sind; man könnte nur noch einwenden, dass bei verschiedenen Muskeln wie dem Gastrocnemius und Sartorius die Sache sich verschieden verhalte. Mit Aeby möchte ich den Gedanken verwerfen, dass Muskeln mit schiefem Faserverlauf sich anders verhalten könnten als solche mit geradem, aber die verschiedenen Ansprüche an die Function eines Muskels könnten hier doch Verschiedenheiten bedingen. Ganz sicher entschieden scheint mir deshalb diese wichtige Frage doch nicht zu sein.

Was die histologischen Bilder betrifft, die Theilungen von Muskelfasern beweisen sollen, so sind namentlich die Arbeiten von Weiss-

Digitized by Google

mann[1]) und Neumann[2]) zu erwähnen. Weissmann hat bekanntlich Kernsäulenbildung und Einspaltung der Fasern nach der Längsrichtung beobachtet, aber mit Recht wirft Aeby[3]) diesem Forscher seine Methode vor, die in Maceration mit concentrirter Kalilauge bestand, und welche die Fasern leicht so brüchig mache, dass künstliche Einspaltungen zu Stande kommen. Aeby hat dieselben an seinen mit Salzsäure isolirten Muskelfasern, wenn er sie nicht presste, d. h. wenn er ohne Deckglas untersuchte, nie gesehen; auch warnt er mit Recht davor, Kernsäulen unbedingt als Kriterium beginnender Theilung zu betrachten; ferner weist er darauf hin, dass schmale Muskelfasern sehr häufig vorkommen, aber durchaus nicht jüngeren Datums und erst während des Wachsthums der Muskeln durch secundäre Bildung entstanden zu sein brauchten, und endlich fasst er getheilte Fasern, wie sie übrigens im Froschsartorius nur selten vorkämen, nicht als aus einem stehen gebliebenen Theilungsprocesse hervorgegangen, sondern als ursprüngliche Bildungen auf.

Neumann glaubt, gefunden zu haben, dass beim Neubildungsprocesse von Muskelfasern neben seiner Knospenbildung eine Spaltung von Muskelfasern zu Stande komme, die aber nicht als eine active Theilungserscheinung, sondern als durch das in die Muskelfaser hinein stattfindende Wuchern bindegewebiger Scheiden zu Stande komme. Ich glaube, dass Neumann mit dieser Ansicht sehr isolirt dasteht. Sie gilt übrigens auch nur für pathologische Verhältnisse und kommt, wenn diese Spaltung wirklich eine passive wäre, für unsere Frage kaum in Betracht.

In dritter Reihe sind es die Muskelspindeln, an denen man Neubildung von Muskelfasern durch Theilung zu sehen geglaubt hat. Ich habe in einer früheren Arbeit schon vielfach auf diese merkwürdigen Gebilde Bezug genommen[4]) und auf verschiedene Punkte aufmerksam gemacht, die unser Urtheil bezüglich ihrer

1) Zeitschrift f. rat. Med., III. R., Bd. 10 S. 263.

2) Archiv der Heilkunde, Leipzig 1868, IX. Jahrg. S. 364 und Archiv für mikr. Anat. Bd. 4 S. 323.

3) Zeitschr. f. rat. Med., III. R., Bd. 14 S. 182.

4) Zeitschr. f. Biologie Bd. 20 S. 449.

Digitized by Google

Bedeutung bis auf den heutigen Tag ausserordentlich schwanken lassen. Ich habe zugestanden, dass sie, ihrem Baue nach, als embryonale Bildungen imponiren können, wie sie ja ihr Entdecker auch zunächst als solche aufgefasst hat. Aber Kühne selbst hat diese Ansicht nur als ersten Eindruck aufgestellt und an verschiedenen Stellen sich sehr reservirt darüber geäussert, namentlich auch davor gewarnt, allzu früh eine Hypothese für die Entwicklungsgeschichte zu gründen. Darin aber scheint mir in neuerer Zeit Bremer[1]), trotzdem er manche neue Details gebracht hat, stark gesündigt zu haben, und wenn ich seine Arbeit bei meinen früheren Untersuchungen ohne Discussion nur gestreift hatte, so glaube ich für die vorliegende näher darauf eingehen zu müssen. Zunächst beschreibt Bremer Muskelfasern mit eigenthümlich grossen, im Uebrigen aber Reihen von Muskelkörperchen gleichenden Elementen, die er in der Aufsicht und im Profilbild zeichnet. Es lässt sich nicht läugnen, diese Gebilde machen einen embryonalen Eindruck, und ich habe Aehnliches bei ganz jungen Meerschweinchen gesehen. Was aber Bremer weiter von Abspaltung, Neubildung von Muskelsubstanz und Identificirung mit Margo's Sarcoplasten sagt, davon kann man an seinen Abbildungen gar nichts entdecken, und ich kann mich des Eindruckes nicht erwehren, als ob er nur aus diesen wenigen Abbildungen seine wichtigen Schlüsse über die Neubildung von Muskelfasern gezogen hätte. Die weitere Entwicklung lässt sich nun nach ihm — an den Muskelspindeln verfolgen. Wo aber der Zusammenhang zwischen diesen und den erst von ihm beschriebenen Muskelfasern zu finden ist, vermag ich nicht zu erkennen. Jetzt, sagt Bremer, wächst nach uns unbekannten Gesetzen eine markhaltige Nervenfaser an die noch nicht innervirte Muskelfaser heran. Diese wichtige Thatsache hätte uns doch Bremer, wenn er sie so bestimmt ausspricht, in einer Abbildung zeigen müssen, aber ich finde nirgends eine nichtinnervirte Faser, worüber man ja doch nur dann entscheiden kann, wenn man die ganze Faser vor Augen hat oder wenigstens eine Reihe benachbarter Innervationsstellen, und er wird wohl kaum die oben erwähnten Muskelfasern mit grossen Muskelkörperchen, von denen er nur kleine Stücke zeichnet, für

1) Arch. f. mikr. Anat. Bd. 22 S. 318.

Digitized by Google

entscheidend ausgeben wollen. Auch hat uns Bremer nirgends das noch freie Ende eines auswachsenden Nerven gezeigt. Wo es sich aber um Stellen handelt, wo die Nerveneintrittsstelle in Betracht kommt, und die Bremer vielfach an zweifellosen Muskelspindeln zeichnet, da ist der Nerv mit der Muskel- resp. Spindelfaser in Verbindung. Bremer beschreibt nun eine ganze Reihe von Dingen, die man an seinen Abbildungen wohl sehen kann; wenn er sie aber als Veränderungen und successive Entwicklung hinstellt, so muss man ihn billiger Weise fragen, woher er weiss, dass seine Abbildungen der Ausdruck einer zeitlichen Reihenfolge sind. Aus ihnen selbst ist das nicht zu entnehmen, und im Texte selbst kann ich auch keinen Grund für diese Annahme finden. Schon Kühne hat darauf aufmerksam gemacht, dass die quergestreifte Substanz bald mehr, bald weniger aus der Mitte der Spindelfasern verdrängt erscheint. Sind das aber zeitlich aufeinanderfolgende Entwicklungsstadien? Wenn man es aber auch, verleitet durch den häufig grösseren Kernreichthum derjenigen Spindelfasern, bei denen in der Mitte die Querstreifung fehlt, annehmen wollte, so wären das immer nur Entwicklungsstadien der Muskelspindeln, und der Uebergang von diesen zu normalen Muskelfasern erst zu erbringen. Bremer beschreibt das, als wenn daran kein Zweifel wäre. Die einzige Abbildung, die man etwa als eine Uebergangsstufe betrachten könnte, ist seine Fig. 26, die er als ältere Muskelspindel der Maus beschreibt, in der ich aber nichts erkennen kann als ein Bündel nicht isolirter Muskelfasern mit schlecht vergoldeten Endplatten. Es würde zu weit führen, auf alle Details der Bremer'schen Abhandlung einzugehen; ich vermisse in allen seinen Angaben den so nothwendigen Nachweis des Entwicklungsganges. Ich fühle mich aber nicht dazu berechtigt, den Satz auszusprechen, dass die Spindelfasern nichts mit der Entwicklung der Muskeln zu thun haben; ich habe selber in meiner früheren Arbeit einige Punkte hervorgehoben, die daran denken lassen, aber ich will nur nochmals betonen, dass mir durch die Bremer'sche Arbeit in dieser wichtigen Frage kein Schritt weiter gethan zu sein scheint. Ich will gleich hier erwähnen, dass nach dem, was ich bei der embryonalen Entwicklung der Nervenendi-

Digitized by Google

gungen gesehen habe, ich keinen Anhaltspunkt für die Annahme gefunden habe, dass die Spindelfasern die normale Entwicklungsstätte für Muskel und Nerv sind. Unannehmbar muss ich es erklären, dass bei der embryonalen Entwicklung zwei ganz verschiedene Typen vorkommen sollten; ob die Muskelspindeln aber im späteren Leben nicht etwas mit der Entwicklung von Muskelfasern zu thun haben, darüber wage ich noch nicht zu entscheiden. Wenn man auch Aeby zugeben will, dass im späteren Leben keine Vermehrung von Fasern stattfindet, so könnte sich doch De- und Regeneration das Gleichgewicht halten und namentlich die bei Fröschen behauptete physiologische Degeneration im Winter und Regeneration im Frühjahr könnte ihren Ausgangspunkt von diesen merkwürdigen Gebilden nehmen.

Da ich somit die Frage, was die Muskelspindeln eigentlich seien, noch nicht für entschieden halte, so kann ich auch heute der Ansicht noch nicht unbedingt beipflichten, welche sie mit grosser Bestimmtheit als sensible Organe auffasst, wie dies durch Kerschner[1]) geschehen ist, obgleich ich seine Vergleichung dieser Gebilde mit anderen sensibeln Organen, die ich bis jetzt nur aus seiner vorläufigen Mittheilung kenne, als einen sehr anerkennenswerthen Weg betrachten muss, der endgültigen Entscheidung dieser Frage näher zu kommen, und obgleich ich selber früher die Möglichkeit von Beziehungen zwischen diesen Gebilden und sensibeln Elementen discutirt habe.

Ich gehe nun zu dem über, was man über die Verbindung von Nerv und Muskel an Ort und Stelle angegeben hat:

Die Angaben von Trinchese[2]) beziehen sich, wie er selber sagt, auf die einfachen Muskelspindeln von jungen Geckos. Er beschreibt sie im jüngsten Zustande als aus einer protoplasmatischen Masse bestehend, an deren, dem Nerven zugekehrtem Rande spindelförmige Körperchen hervortreten, die in eine Reihe geordnet und durch sehr feine Fäden mit einander verbunden sind. Man wird dabei an die von Bremer bei wirklichen jungen Muskelfasern

1) Anatom. Anz. III. Jahrg. 1888, Nr. 4, 5 und 10.

2) Rendiconti della R. Accademia dei Lincei 7. Febr. 1886 und Arch. ital. de Biol. T. 7 p. 376, 1886.

Digitized by Google

fasern geschilderten, Reihen von Muskelkörperchen gleichenden, Elemente erinnert; Trinchese findet aber Aehnlichkeit mit seinen Neurokokken (oder, da sie jetzt nach ihm aus dem Muskel entstehen: Myokokken). Er beschrieb nämlich in einer früheren Arbeit[1]) das hypolemmale Ende des Nerven als aus einer Verzweigung des Axencylinders bestehend, dessen Aeste von einer Scheide umgeben sind, die bei niederen Thieren aus einzelnen Körnern (Neurokokken) besteht, bei höheren immer mehr continuirlich wird. Trinchese liess die Frage offen, ob sich diese Scheide mit Kühne's Stroma decke. Nach Kühne's Erfahrungen wird man daran denken müssen, ob diese Neurokokken nicht Zerfallsproducte darstellen. Trinchese beschreibt nun weiter, wie sich die Muskelsubstanz entwickelt, wie die Neurokokken vom vorbeilaufenden Nerv gleichsam angezogen, gegen denselben Spitzen aussenden, bis sie sich mit dem Axencylinder an Stelle der Schnürringe vereinigen, während das letzte Ende des Nervs, welches noch marklos sei, sich direct mit einer solchen Spitze vereinige. Diese Spitzen, meint Trinchese, habe Bremer auch gesehen, und ich glaube, ihm darin beistimmen zu sollen, muss aber gegen Trinchese die Ansicht Bremer's aufrecht erhalten, der sie für Kunstproducte erklärt. Es sind diess die oft wie angenagt aussehenden Innenmassen der Muskelspindeln, wie man sie häufig an Goldbildern sieht, und die, wie Bremer wohl mit Recht behauptet, einer Wirkung von Säuren zu verdanken sind.

Während die Angaben Trinchese's sich auch auf Muskelspindeln beziehen, wende ich mich nun zu den Arbeiten, die sich mit den Entwicklungsverhältnissen in zweifellosen Muskelfasern befassen.

Zunächst sind hier einige Angaben Krause's[2]) anzuführen. Er beschreibt die ersten Anlagen der Endplatten bei Säugethierembryonen (seine Abbildungen beziehen sich auf Augenmuskeln von Kaninchen-Embryonen) als eine besonders dichte Anhäufung von Kernen ungefähr in der Mitte der Länge einer Muskelspindel (hier

1) Rendiconti della R. Acc. dei Lincei 1885 p. 383 und Jahresbericht der Anat. u. Phys. von Hofmann u. Schwalbe 1886 S. 123 (vollständig übersetzt).

2) Motor. Endplatten, Hannover 1869 S. 84.

Digitized by Google

nicht im Sinne Kühne's, sondern als embryonale Faser gemeint), an die er Nervenfasern herantreten sah. Dass er diese Kerne ausserhalb des Sarkolemmas verlegt, wird man von Krause nicht anders erwarten. Was er von noch früheren Entwicklungsstadien sagt, hat er nicht beobachtet, sondern sich gedacht; er sagt: „Obgleich das Stadium, in welchem die letztere (die Endplatte) nur einen einzigen Kern enthält, noch nicht beobachtet worden ist, so unterliegt es doch keinem Zweifel, dass die Endplatte ursprünglich eine einzige Zelle repräsentirt. Letztere ist derjenigen benachbarten Zelle apponirt, die später zu der zugehörigen Muskelspindel wird. Ohne Zweifel entstehen die 7—10 Kerne, welche die Endplatte des erwachsenen Kaninchens zeigt, durch mehrfach sich wiederholende Theilungen des ursprünglichen Zellenkerns". Und weiter unten: „Von je zwei embryonalen Zellen wächst die eine nach zwei entgegengesetzten Richtungen in die Länge und wird zur Muskelspindel. Die andére sendet einen Ausläufer (die später doppelt contourirte Nervenfaser) nach dem Centrum, zahlreiche feinere Aeste (die blassen Terminalfasern) nach der Peripherie". Daraus wird man ersehen, dass nur die von Krause beobachtete Kernanhäufung an der Stelle des Nerveneintritts bei embryonalen Muskelfasern Beachtung verdient.

Ich gehe über zu einer Arbeit von Calberla[1]), der die Muskel- und Nervenentwicklung bei Amphibien und Reptilien studirt hat. Er lässt die Muskelfaser aus der seitlichen Aneinanderlagerung von mehreren Muskelbildungszellen (Primitivzellen) entstehen, und ich will nun dasjenige von seinen Beobachtungen anführen, was auf die Entwicklung des Nervenendes Bezug hat: „Zu der Zeit, wo sich die Muskelprimitivzellen zusammenlagern, tritt eine Zweitheilung der Kerne ein; der eine — es ist meist der kleinere — scheint das Licht stärker zu brechen. An ihm ist das Kernkörperchen immer später zu erkennen als am andern . . . . Vom 15. Tage an gelingt die Isolirung der einzelnen Primitivzellen nur mit Hilfe von Reagentien und der Zerreissung eines Theils der Muskelfaser. An der äusseren Oberfläche des Muskelbündels findet sich ein Theil der kleineren Zellen, die sich bei der früher erwähnten Zelltheilung

1) Arch. für mikr. Anat. Bd. 11 S. 442.

Digitized by Google

gebildet haben . . . . Ein Theil dieser eben erwähnten kleinen Zellen scheint in dem Sarkolemmschlauch zu liegen. Ich schreibe diesen Zellen den grössten Antheil an der Bildung des Sarkolemmschlauches zu . . . . Betrachtet man etwa am 20. oder 21. Tage ein frisches Muskelbündel, welches man so wenig als möglich insultirt hat, so sieht man (Fig. 7 und 8) an der Peripherie eine hellglänzende, dabei oft unregelmässig geformte, mit spärlichen Körnchen durchsetzte Kern- (? Ref.) masse liegen. Auch bei Zerzupfungspräparaten erhält man dieselben Bilder und sieht man dann an der Stelle, wo diese hellglänzende Masse dem Muskelbündel anliegt, im Innern zwischen den einzelnen Bändern quergestreifter Substanz mehrere der früher erwähnten, kleinen und hellglänzenden Kerne, die sich bei der Theilung der Kerne der Muskelprimitivzellen gebildet haben, liegen. Die aussen anliegenden, hellglänzenden Massen sieht man öfters (Fig. 9) in Verbindung mit feinen Nervenfasern. Meist ist die Stelle, wo dieselben den Muskeln anlagern, feiner granulirt als der übrige Theil. Diese hellglänzenden Massen, die aussen dem Muskel anliegen, kann man schon vom 14. Tage an beobachten, allein die optischen Differenzen sind zu dieser Zeit so gering, dass ihre feineren Verhältnisse sich ganz der Beobachtung entziehen . . . . Ich stehe nicht an, diese Masse mit dem im Innern des Muskels gelagerten hellglänzenden Kerne, dessen Entstehung und Lage ich oben geschildert habe, (nur ein Kern? Ref.) als die Anlage der Endigung des Nerven im Muskel zu bezeichnen. Es spricht dafür einmal ihr Zusammenhang mit peripheren Nerven; ferner, untersucht man etwas ältere Larven von Tritonen und besonders von Salamandra maculosa, so sieht man Folgendes: hier sind dann im Innern des Muskels nur ein oder zwei Kerne gelagert, entsprechend der geringen Breite des Muskels, und geht hier (Fig. 13) von der aussen gelegenen hellen Masse ein Fortsatz bis zu einem dieser Kerne und über diesen hinaus in die Muskelsubstanz. Es ist dies ein Verhalten der Nervenendigung, wie ich sie früher für das erwachsene Thier geschildert habe. Je älter die Larve ist, desto mehr verkleinert sich die aussen am Muskel gelegene Substanz. In derselben treten (Fig. 14) vom 40. Tage an ein oder zwei Kerne

Digitized by Google

auf, die sich durch nichts von den beim erwachsenen Thiere an derselben Stelle befindlichen Kernen unterscheiden.

Was die Verhältmisse der Muskel- und Nervenentwicklung bei den Ophidiern betrifft, so findet sich kein fundamentaler Unterschied von dem, wie ich sie von den Amphibien geschildert habe. Vorwiegend liegt der Unterschied einmal in den Grössenverhältnissen — die Muskelfasern sind weit schmäler, die Kerne weit kleiner, als sie sich bei den Amphibien finden —, doch erfolgt die Bildung auf die nämliche Art und Weise. Die Kerne liegen in den ersten Stadien bis zu 4 Wochen in der Mitte des Muskelgliedes, nur einzelne in der Peripherie. Einige der letzteren, die sehr klein, aber hellglänzend sind, finden sich an einem Punkte der Peripherie vereinigt, an dieser Stelle liegt aussen wieder eine hellglänzende, mit peripher verlaufenden Nerven zusammenhängende Masse. Ich konnte bei mehreren meiner Embryonen beobachten, dass in dieser Masse eine Anzahl von Kernen sich zu differenziren schien. Wir haben also hier das Nervenende im Muskel, den Nervenhügel, in seiner ersten Bildung vor uns, und erklärt sich in der Verschiedenheit der Nervenendigung bei den Reptilien von denen der Amphibien die, wenn auch geringe, so doch vorhandene Differenz in der Muskel- und intramuskulären Nervenentwicklung".

Ueber Lawdowski's[1]) Untersuchungen berichtet Hoyer: „Lawdowski studirte die Entwicklung der Endplatten bei Eidechsen und Schlangen, und zwar beginnend von dem Uterus entnommenen Embryonen bis zur vollendeten Körperentwicklung. Die jüngsten Stadien in der Entwicklung der Endplatten lassen sich nur an vergoldeten Objekten deutlich wahrnehmen. Die erste Bildung derselben erfolgt einzeln oder gruppenweise am Ende der Nervenfasern in der ganzen Länge des Muskels oder an besonderen bevorzugten Punkten. Die Nervenäste sind anfangs kurz, die Endgebilde sind rudimentär, sehr klein, haben noch nicht das Aussehen von Platten, welches sie erst allmählich erlangen. Mit dem Wachsthum der Muskelfasern hält das der Nerven gleichen Schritt, so dass die primäre Lage der letzteren sich unverändert erhält. An

1) Russisch; Referat in Jahresber. f. Anat. u. Physiol. von Hofmann und Schwalbe Bd. 14 I. Abth. S. 488.

Digitized by Google

den Enden der Nervenfasern treten zunächst zwei kurze Aestchen auf als erste gabelförmige Endplattenanlage, welche wahrscheinlich bereits unter dem Sarkolemma gelagert ist (selbst bei jungen Eidechsen von 4—5 cm Länge ist diese einfache Form der ersten Anlage noch häufig wahrzunehmen). Allmählich treten an beiden primären Aestchen 2, 3 bis 5 und mehr secundäre Aeste auf, die unter einander Anastomosen eingehen können. Bei 6 cm langen Eidechsen waren die Endplatten schon völlig entwickelt, daneben fanden sich aber noch zahlreiche, wenig entwickelte Endgebilde. Das Vorhandensein von zweierlei Endgebilden legt mithin keineswegs Zeugniss ab für die Existenz von sensibeln und motorischen Endigungen, sondern nur für die Anwesenheit von Entwicklungsstadien oder Uebergangsformen der letzteren[1]). An den Kühne'schen Muskelspindeln lassen sich nach Behandlung mit Lösungen von Osmiumsäure oder Vergoldung die gleichen Entwicklungsvorgänge der Endgebilde nachweisen, d. h. anfangs einfacher Endfaden (Axencylinder der markhaltigen Faser), dann gabelförmige Theilung, weiter secundäre Aeste und schliesslich „Arborisation terminale". Die Endfasern zeigen starke Varikositäten, die an Stellen, wo ganze Gruppen von Muskelspindeln vorkommen, an Goldpräparaten ganze Bündel oder Garben dunkler Fasern bilden können". — Ich kann diese Schilderung nicht in allen Theilen ganz klar finden; man vermisst bei Referaten natürlich auch immer die Abbildungen.

Weiter sind die Untersuchungen von Mitrophanow[2]) zu erwähnen. Hoyer berichtet darüber: „Mitrophanow untersuchte die Entwicklung der motorischen Nervenenden am Muscul. submaxillaris von Tritonenlarven vom 13. Tage an und von Axolotllarven vom 26. Tage. Die Methode war Vergoldung oder Behandlung mit Flemming'scher Lösung und nachherige Färbung mit „Wasserblau". Die Verzweigungen der Nerven bilden bei Tritonenlarven ziemlich reichliche, bei Axolotllarven dagegen nur sehr spärliche Plexus; die Scheiden der ersteren schliessen zahlreiche, die der letzteren nur

1) Bremer hat nämlich die „terminaisons en grappes" von Tschiriew als sensible Endigungen gedeutet.

2) Russisch; referirt in Jahresber. f. Anat. u. Physiol. v. Hermann und Schwalbe Bd. 17 Abth. I S. 140.

Digitized by Google

wenige Kerne ein. Die Kerne liegen an den Knoten- und Verästelungspunkten, an welchen auch Austausch, Durchkreuzung und Abzweigung der das Nervenästchen bildenden markhaltigen Faser sich vollzieht. Je näher dem peripheren Ende, desto dünner werden die Nervenäste, die Anastomosen schwächer, die Kerne seltener; die Endäste zweigen sich grösstentheils von Knotenpunkten ab. Die letzten an die Muskelfasern tretenden Nervenfäden werden bei Tritonen bis zum 25. Tage allmählich so dünn, dass sie schliesslich nicht mehr wahrzunehmen sind, oder sie legen sich mit leicht verbreitertem Ende an die Muskelsubstanz an. Bei älteren Tritonenlarven werden die Muskelfasern zahlreicher, enthalten mehr gestreifte Substanz und Kerne, weniger körnige embryonale Substanz, die einen Streifen erscheinen durch Goldwirkung dunkel gefärbt, die Nervenverzweigungen sind gleichfalls zahlreicher, die Scheidenkerne zeigen sich nur an gröberen Aesten oder Knotenpunkten. An den Insertionsstellen der Nervenfasern an die Muskelsubstanz finden sich stärker gefärbte Verdickungen der Fasern, welche von der contractilen Substanz durch eine ähnliche körnige Schicht (Neuroplasma) gesondert sind, wie solche an den Knotenpunkten sich wahrnehmbar macht. Diese kleinsten Endplatten oder Anlagen von Doyère'schen Hügeln haben unregelmässig ovale Form und erstrecken sich über mehrere Streifen der contractilen Substanz. An vielen Stellen liegen die die Muskelfasern schräg kreuzenden Nervenfäden auf längere Strecken (bis 15 Querstreifen überbrückend) der contractilen Substanz dicht an und treten mit derselben in nähere Verbindung mittelst feinkörniger Substanz. In gleicher Weise kann der Faden mit einer zweiten, dritten Muskelfaser in Verbindung treten, um schliesslich an der letzten Faser mit einer verbreiterten Platte oder hügelartigen Verdickung zu endigen. Den eben beschriebenen ganz entsprechende Verhältnisse fand Mitrophanow bei Axolotllarven am 26. Tage. — Die ursprüngliche Verbindung der Nerven mit einer Muskelfaser ist mithin ein einfacher Contact des verbreiterten Nervenendes, welches sich mittels der feinkörnigen Substanz an der Muskelsubstanz festheftet. Die Anlagerung und Befestigung des über mehrere Muskelfasern hinziehenden Nervenfadens bildet eine Wachsthumserscheinung des letzteren, aus der

Digitized by Google

dann eine Differenzirung von gesonderten, zu jeder Muskelfaser ziehenden Nervenästchen resultirt. Die Bildung der Endplatten ist ein Product der weiteren Differenzirung, indem die Vereinigungsfläche zwischen Muskel- und Nervenfaser immer ausgedehnter wird, wobei das Ende des letzteren sich zunächst gabelig verzweigt, dann verbreitert, höckerige Verdickungen zeigt, zahlreiche Seitenäste entwickelt, welche der Muskelsubstanz direkt anliegen, und damit das schliessliche Bild der Nervenendigung herstellt, wie sie bei erwachsenen Tritonen sich darstellt. — Bei Anwendung von Methylenblau nach Ehrlich'scher Methode bei ausgebildeten lebenden Fröschen treten die bekannten und vielfach beschriebenen Verhältnisse der complicirten Nervenendigung im gestreiften Muskel sehr deutlich zum Vorschein. Bei jungen Fröschen, die das Larvenstadium soeben beendigt haben, ist die Nervenendigung im Musc. submaxillaris viel einfacher. Die Endfaser liegt hier der Muskelsubstanz auf einer Strecke dicht an und zeigt Verdickungen, von welchen späterhin Verzweigungen ausgehen. Einzelne Endfasern sind bereits mit gabelförmigen in entgegengesetzten Richtungen sich abzweigenden Enden versehen. — Die von Mitrophanow hergestellten Präparate zeigen somit ganz andere Bilder als wie die von Trinchese bei Platydactylus beschriebenen. Von aus der Muskelsubstanz hervorragenden „Neurokokken" ist nichts wahrzunehmen; die Nervenenden gehen aus der Nervenfaser selbst hervor, und die körnige Substanz des Muskels betheiligt sich höchstens an der Bildung der Kernplatte". —

Ich bringe die Angaben Kühne's zuletzt, obwohl sie schon im Jahre 1884 erschienen sind, weil sich an diese zunächst meine eigenen Untersuchungen anschliessen und ich dieselben in ausgedehntem Maasse bestätigen kann.

Kühne[1]) schreibt: „Embryonale Formen der Nervenendigung scheinen vereinzelt noch bei ausgewachsenen Thieren vorzukommen, wenigstens in den Muskeln des Igels und des Meerschweinchens. Constant und fast ausschliesslich finden sie sich bei neugebornen und selbst mehr als einer Woche alten Kätzchen, in viel geringerer

1) Verhandl. des Naturhist.-Med. Vereins zu Heidelberg N. F. Bd. 3 Heft 4 S. 277.

Digitized by Google

Zahl bei neugeborenen Meerschweinchen. Weiter rückwärts habe ich die Muskeln von 10—9 cm messenden Schafsfoeten und 20—15 cm langen Kalbsfoeten untersucht. Kalbsembryonen von 3 und 5,5 cm, die ich ausserdem erhielt, ergaben bei Bearbeitung mit den jetzigen Methoden nichts Deutliches.

Die Golgi'sche Methode auf ganze embryonale Intercostalmuskeln oder auf dünne Streifen der Extremitästenmuskeln angewendet, liefert zahlreiche für die motorischen Nervenstämmchen und deren bei den Säugern sehr charakteristische kurzästige Ausbreitung höchst übersichtliche Objecte. Man findet daran die Endäste nur weit kürzer als im ausgewachsenen Zustande und manche feinste Stämmchen einfach seitlich an den Enden mit kurzgestielten Knöpfchen, welche nichts anderes als die wirklichen Endigungen sind, besetzt. Einzelne schräg bis rechtwinkelig über die Muskelfaserung ziehende Primitivfasern tragen dagegen solche Knöpfchen fast ausschliesslich an den Enden.

Die Endigung ist als embryonal oder unfertig bezeichnet durch das Fehlen eines eigentlichen Geweihes, an dessen Stelle sich nur ein Haufe, vom Golde dunkel gefärbter Körnchen findet, der einen bis höchstens drei fast kugelige Kerne mehr oder minder vollkommen umgreift. Diese Kerne, die sich durch bedeutende Grösse von den übrigen Muskel- und Nervenkernen auszeichnen, sitzen, wie Birnen am Stiel, den Nerven durch die dunkelkörnige Masse verbunden auf. Letztere lässt zuweilen feinere, fast netzförmige Zeichnung oder auch dichtere und daher dunklere Züge erkennen und setzt sich entweder in den ebenso körnigen mit flacheren Kernen reichlich besetzten Strang, als welcher der embryonale Axencylinder erscheint, fort, oder geht in eine bereits bis zum Ansatze an die Muskelfaser mit dünner Markhülle versehene Nervenfaser über. Selbst bei neugeborenen Katzen fand ich in den Muskeln noch marklose Stämmchen, wo die grösseren Stämme im Ober- und Unterschenkel bereits durchweg markhaltige[1]) Fasern aufwiesen.

---

1) Im Original findet sich hier das leicht als lapsus calami erkenntliche Wort „marklose".

Digitized by Google

Das Erkennen der Nervenenden wird sehr erleichtert durch die geringe Intensität und das oft vollständige Ausbleiben der Goldfärbung an den embryonalen Muskelfasern. Es ist ein scharfes, deutliches Bild, womit die gesammte Nervatur und deren Endigung auftritt, und auch die letztere ist nicht als ein diffuser Uebergang zur Muskelsubstanz zu bezeichnen, obgleich sich ein diffuser Körnerhaufe an Stelle des Geweihes befindet, da die embryonale Sarkoglia durchaus nichts von jenen rothen körnigen Streifen und sonstigen Zeichnungen aufweist, welche auch die Golgi'sche Methode nach genügender Einwirkung an allen reifen Muskeln zum Vorschein bringt. Desshalb sind auch die embryonalen Nervenflecke nicht als gefärbte Gliamassen des künftigen Nervenhügels, sondern als Anlagen des Geweihes aufzufassen, was überdies die bei jungen Kätzchen leicht zu constatirende weitere Formenfolge belegt.

Die diffuse, mit dem Kern das Nervenknöpfchen bildende Masse gestaltet sich nämlich weiter zu distincten, den Kern umfassenden Wällen um, theils in Ring- oder Hakenform, welche wieder mit kurzen Buckeln und Aesten besetzt sein können, theils zu krummen, fingerförmigen Auflagerungen des Kernes; wo mehrere Kerne vorhanden sind, fehlt es dann an den ersten, freilich noch sehr kleinen, aber schon recht complicirten Geweihformen nicht. Nach diesem Stadium werden die Kerne zahlreicher, und beginnt das ganze Gebilde aus der Muskelfaser emporzuwachsen, d. h. es entsteht der Nervenhügel.

Ob die Säuger das geeignete Object zum Studium der ersten Anfänge der motorischen Nervenendigung seien, steht dahin; ich hätte die Reptilien vorgezogen, wenn mir das Material erreichbar gewesen wäre. Dennoch wird es erlaubt sein, jetzt schon zu behaupten, dass die Endgeweihe sehr spät entstehen, obgleich distincte Endigungen schon früh und zu einer Zeit erkennbar sind, wo die Axencylinder nicht nur der Markhülle entbehren, sondern selber noch sogenannte protoplasmatische Stränge darstellen. Ob zwischen den durch Gold gefärbten Körnchen des Nervenfleckes etwas Ungefärbtes und Homogenes stecke, das continuirlich zur Glia oder zur Rhabdia des embryonalen Muskels überleite, vermag ich

Digitized by Google

nicht zu sagen, wohl aber, dass es mit keinem Untersuchungsverfahren, auch durch Behandlung mit Osmiumsäure nicht gelingen wollte, etwas Membranöses oder Abgegrenztes zu entdecken, das den diffusen Körnchenhaufen scharf von den Bestandtheilen der Muskelfaser trennte".

Auch für die Frage nach der Entwicklung der motorischen Endplatten dürfte die Regeneration derselben in pathologischen Verhältnissen von Bedeutung sein. In dieser Hinsicht ist die Arbeit Gessler's[1]) zu beachten, der bei Untersuchungen über die periphere Lähmung Experimente an Eidechsen und Warmblütern über die Veränderungen der Endplatten bei Quetschung des Nervenstammes anstellte. Nur bei letzteren Thieren gelang es ihm, die Regeneration zu beobachten. Seine Resultate sind die, dass bei der Degeneration eine Atrophie der Muskelfaser und Verschwinden der Endplatte stattfindet, verbunden mit gewissen Veränderungen an den Kernen. An den Sohlenkernen ist dieselbe gering, sie besteht nur in einer anfänglichen Vergrösserung, während er an den Telolemmkernen eine Vermehrung beobachtet zu haben glaubte. Auch die Sarkolemmkerne (?) sollen sich vermehren. Seine Abbildungen zeigen in den am meisten degenerirten Fasern immer noch eine fein granulirte Masse, die der Sohlensubstanz gleicht. Die Regeneration der Platte geht in der Weise vor sich, dass zwischen den Kernen feine, mit Gold sich färbende Pünktchen auftreten, die sich durch feine Linien verbinden, so dass zu dieser Zeit die Platten Aehnlichkeit mit den „terminaison en grappes" von Tschiriew haben, und schliesslich verbreiten sich die Aeste allmählich wieder bis zum normalen Verhalten. Was die Veränderung der Kerne betrifft, so hat Gräber[2]) eine Vergrösserung der Sohlenkerne nicht sicher constatiren können, ebensowenig mag er mit Bestimmtheit eine Vermehrung der Telolemmkerne behaupten. Er betont die Schwierigkeit, bei normalen Präparaten alle Kerne zu erkennen und weist in entschiedener Weise auf die Möglichkeit hin, dass durch das bei der Atrophie der Muskelfasern

1) Die motor. Endplatte und ihre Bedeutung für die periphere Lähmung. Leipzig, F. C. W. Vogel, 1885.

2) Münch. Med. Wochenschr. 1888, S. 16.

Digitized by Google

bedingte Aneinanderrücken der Kerne eine Vermehrung vorgetäuscht werden könne, was allerdings Gessler auch erwähnte, dennoch aber sein Endurtheil für eine Vermehrung abgibt. Auf der anderen Seite hat auch Gräber Präparate erhalten, wo die Kerne so zahlreich waren, dass er eine Vermehrung anzunehmen geneigt war.

Hiermit glaube ich, die Untersuchungen früherer Autoren schliessen zu können, und gehe nunmehr zu meinen eigenen über.

Die Methoden, die zur Untersuchung angewandt wurden, waren einmal die Golgi'sche Goldmethode, die vor allen früheren die grössere Zuverlässigkeit voraus hat. Wie allen Goldmethoden haftet ihr aber der Fehler an, dass man die Platte nicht immer in unversehrtem Zustande zu sehen bekommt, sondern auch bisweilen Zerklüftungen und Zerbröckelungeu eintreten, die zu falschen Vorstellungen über deren Ausdehnung Veranlassung geben können. Seit Negro[1]) in der Färbung der Muskeln mit Delafield'schem Haematoxylin ein so ausgezeichnetes Mittel gefunden hat, die Endplatte in ihrem ganzen Umfange so leicht sichtbar zu machen, ist man bei allen Untersuchungen über motorische Nervenendigung auf diese Methode hingewiesen, und in der That hat sie mir auch für die Entwicklung der Endplatten in mancher Beziehung Gutes geleistet. In den meisten Fällen gibt sie, wie gesagt, die Gestalt der Endplatte in grosser Vollkommenheit, aber dies ist doch auch nicht immer der Fall; und gerade bei jüngeren Formen kommt es bisweilen zu Ein- und Abschnürungen, die das Bild entstellen. Bei dieser Methode färben sich sämmtliche Kerne sehr leicht, und das Nervenende, namentlich junger Säugethiere, fällt bei der mikroskopischen Untersuchung zunächst als ein dichter Kernhaufe auf, an dem man auch bei genauerer Untersuchung kaum etwas mehr erkennt; überhaupt scheint der Kernreichthum bei Säugethieren grösser zu sein als z. B. bei Eidechsen, und die ganze Anlage der motorischen Endigung bei ersteren vielleicht etwas complicirter als bei letzteren, so dass sich diese besser zur Untersuchung eignen. Allerdings muss ich hier erwähnen, dass ich bis jetzt nur neugeborene Katzen und Meerschweinchen untersucht habe, während ich nach einigen Skizzen, die ich Herrn Geh. Rath Kühne verdanke, schliessen

1) Atti della R. Accademia delle Scienze di Torino. Vol. XXV, 1889.

Digitized by Google

muss, dass bei Embryonen auch sehr einfache Formen vorkommen. Da ich aber in den Eidechsen ein gutes Object fand, und mir junge Exemplare zu Gebote standen, habe ich vorwiegend zu diesen gegriffen. Ich will hier gleich erwähnen, dass an diesen die Hauptfrage nach der Natur des Zusammenhangs von Nerv und Muskelfaser nicht entschieden werden konnte, aber ich glaube doch, meine bisherigen Resultate veröffentlichen zu sollen, weil mir die mühsame Untersuchung dieser immerhin recht kleinen Gebilde einige Details erschlossen hat, die auch für diese Hauptfrage nicht unwichtig zu sein scheinen. Zu der Lösung dieser müssen noch jüngere Stadien untersucht werden, und da glaube ich, dass auch die Eidechse Besseres leisten wird als Säugethierembryonen; denn schon Kühne konnte bei Kalbsembryonen unter 5,5 cm mit den jetzigen Methoden nichts Deutliches mehr erkennen. Wie Kühne erwähnt hat, ist es sehr merkwürdig, wie langsam das motorische Nervenende zu seiner definitiven Gestaltung gelangt, so dass man weit über die Geburt hinaus noch embryonale Formen antrifft, aber umgekehrt finden sich schon ziemlich früh, neben embryonalen etwas fortgeschrittenere Formen, so dass man im gleichen Muskel die Entwicklung studiren kann. Weniger ausgesprochen ist diese Verschiedenheit im Schwanze der Eidechsen, und es steht dieser im Vergleich zu den Muskeln der Extremitäten, wie es scheint, auf einer früheren Entwicklungsstufe; jedenfalls kommen hier die einfachsten Formen vor und sind die Regel, obwohl auch hier etwas complicirtere nicht fehlen, und dieser eignet sich daher besonders gut zur Untersuchung.

Was die Herrichtung des Präparates zur mikroskopischen Untersuchung betrifft, so dürften hier Schneidmethoden weniger geeignet sein. Bei Querschnitten würde man viele vergeblich machen, da, wie wir wissen, die Endigungen der Nerven durchaus nicht gleichmässig auf den ganzen Muskel vertheilt sind, was wohl bei der Kurzästigkeit der letzten Nerven, namentlich bei jungen Säugethieren, in noch höherem Grade der Fall sein wird; träfe man gerade ein solches wahres Nest von Nervenenden, so könnten solche Präparate freilich möglicher Weise sehr instructive Bilder liefern. Auch für Längsschnitte mag das der Fall sein, und ich will nicht läugnen, dass

Digitized by Google

diese Methoden für weitere Untersuchungen sich empfehlen werden; zunächst aber galt es, diese etwas umständlichen Methoden zu umgehen, um möglichst viele Endigungen zu Gesicht zu bekommen, da viele durch Anhäufung von Kernen, allzudichte Lagerung in den Muskeln und ähnliche Umstände sehr wenig Details erkennen lassen, in die einzudringen man auch an Schnitten nicht erwarten kann, wenn man vorher keinen Ueberblick über das gesammte Endorgan gehabt hat. Hierzu eignen sich nun am besten Zerzupfungspräparate; aber es ist gar nicht so leicht, solche in der Weise herzustellen, dass man eine Isolirung der Muskelfasern erreichte oder auch nur brauchbar dünne Schichten erhielte. Zu diesem Zwecke hat sich mir ein Verfahren bewährt, welches ich früher schon einmal zur Isolirung der Nervenfasern in feinen Nervenstämmchen anwandte.[1]) Dasselbe besteht darin, dass man kleine Theilchen der Muskeln in Glycerin mit Nadeln einigermaassen zerzupft, dann mit dem Deckglase bedeckt und nun durch Klopfen auf dieses mit einem Percussionshammer die Fasern zum Auseinanderweichen bringt. Das Verfahren macht auf den ersten Anblick einen etwas gewaltsamen Eindruck; wenn man aber sieht, wie wohlerhalten die Muskelfasern dabei bleiben, und wie die Endigungen mit ihren Nerven in Zusammenhang bleiben, welch' letztere sich oft auf weite Strecken hin verfolgen lassen, so wird man zugeben müssen, dass die Methode, etwas vorsichtige Handhabung vorausgesetzt, nicht zu verwerfen ist.

Wenn man auf diese Weise nach der Negro'schen Methode behandelte Muskeln neugeborener Katzen und Meerschweinchen untersucht, so fallen zunächst in dem ohnehin kernreichen Muskelgewebe die Muskelfasern in querer Richtung kreuzende, aus ausserordentlich dicht gelagerten Kernen bestehende Züge auf, die sich an Nerven anschliessen, die eben aus den Kernen der Nervenenden bestehen und sich durch die vorhin erwähnte und schon von Kühne beschriebene Kurzästigkeit der letzten Nervenfasern erklären.

Mir scheint, dass diese Kurzästigkeit, wie sie bei jungen Individuen vorkommt, wie sie sich übrigens auch bei erwachsenen

1) Zeitschr. f. Biol. Bd. 22 N. F. IV S. 359.

Digitized by Google

in jenen Nervenlinien und Nervennestern ausspricht, für die Frage nach dem Zusammenhang von Nerv und Muskel von grosser Bedeutung sei; sie macht sehr den Eindruck, als ob diese kurzen Aestchen vom Stamme auswüchsen. Es ist allerdings schwer, a priori zu sagen, wie sich die Vertheilung der Nervenenden verhalten würde, wenn ein ursprünglicher Zusammenhang von Nerven- und Muskelfaser vorhanden wäre, oder das Nervenende in der Muskelfaser entstünde und erst secundär von der Nervenfaser aufgesucht würde; aber jedenfalls spricht dieses Anschmiegen der Endgebilde an die Stämme eher für ein Anwachsen der letzteren in den Muskel hinein, wo dann die kleinen Endästchen abgegeben würden. Dann sind immer noch die zwei Möglichkeiten zu denken, dass das Endgebilde schon ausserhalb oder erst in der Muskelfaser entsteht. In beiden Fällen aber müsste das distalwärts stattfindende Auswachsen der Nervenfasern eine successive Entwicklung der Nervenenden bedingen, die sich darin aussprechen müsste, dass die am weitesten distal gelegenen Muskelfasern, die am wenigsten entwickelten Nervenenden besässen; man hätte dann ein Bild zu erwarten, etwa wie bei einem aufblühenden traubigen Blüthenstande. Es hat mir manchmal den Anschein gehabt, als ob etwas Derartiges vorhanden sei, aber ich habe noch nicht hinlänglich übersichtliche topographische Präparate gehabt, um dies wichtige Verhalten sicher festzustellen. Ich kann allerdings nicht behaupten, den Fall sicher nachgewiesen zu haben, dass ein Nervenende in einer Muskelfaser in Entwicklung begriffen gewesen wäre, ohne schon mit einer Nervenfaser in Verbindung gewesen zu sein. Man trifft freilich manchmal Nervenenden ohne zugehörige Nervenfaser an; dies kann jedoch ebenso gut beim ausgewachsenen Thiere vorkommen, wenn letztere bei der Präparation abgerissen ist; und es ist gerade im Gegentheil imponirend, dass der Zusammenhang bei der grossen Mehrzahl der Fälle schon sehr früh vorhanden ist; auch für den andern Fall, dass das Nervenende, wenigstens theilweise, schon ausserhalb des Muskels entstehe und dann erst an ihn herantrete, habe ich weiter unten nur wenige, keineswegs eindeutige Befunde anzuführen. Aber die Verbindung des Nervs mit dem Muskel könnte ja schon sehr früh erfolgen und dann doch in der Weiter-

Digitized by Google

entwicklung jene oben gedachte Succession zum Ausdruck kommen. Uebrigens war bei den von mir untersuchten Eidechsen die Kurzästigkeit nicht so ausgebildet wie bei Säugethieren; sie könnte aber hier in früheren Stadien anzutreffen sein.

Bei neugeborenen Säugethieren, namentlich Meerschweinchen, findet man auch bei der Golgi'schen Methode an Stelle des Nervenendes häufig nur viele Kerne, deren Bedeutung schwer zu entziffern ist. Ganz anders verhält sich die Sache im Eidechsenschwanze. Hier fällt zunächst meist ein grosser Kern in die Augen, den eine vom Golde gefärbte dunkle Masse umlagert, die als Anlage des Geweihes aufzufassen ist, wie das Kühne geschildert hat. Fig. 1 a. Es hat manchmal den Anschein, als ob der grosse Kern zwischen die zutretende Nervenfaser (die in ihrem letzten Stücke marklos zu sein pflegt) und die Anlage der Platte zwischengeschoben sei. Es ist jedoch sehr leicht möglich, dass in solchen Fällen das verbindende Fädchen hinter dem Kern herabläuft und infolgedessen nicht gesehen wird. In der That lehren viele andere Präparate, dass der Nerv direct in die Plattenanlage übergeht. In vielen Fällen erweist sich die Sache im Eidechsenschwanze jedoch noch etwas anders. Schon bei schwacher Vergrösserung fällt nämlich die ausserordentliche Grösse desjenigen Gebildes auf, das man für einen Kern halten möchte. Es stellt sich nämlich die Nervenendigung als eine meist ovale ungefärbte, oder nur wenig gefärbte, wohlbegrenzte Masse dar, in der die junge Endplatte gelegen ist. Untersucht man mit stärkeren Vergrösserungen, so sieht man, dass man es mit einer fein granulirten, zart rosa gefärbten Masse zu thun hat, in der nun ein Kern sichtbar wird, um welchen herum sich wieder die Plattenanlage angeordnet findet. (Fig. 2—11.) Es macht den Eindruck einer protoplasmatischen Masse mit Kern, und ein solches Gebilde pflegen wir eine Zelle[1]) zu nennen. Es lässt sich gegen diese Auffassung aber der Einwand machen, dass die protoplasmatische Masse die Plattensohle sei. Sie unterscheidet sich aber von dieser durch ihre wohlabgegrenzte Form, und dann

1) Diese Zelle ist allerdings, insofern sie mit dem Axencylinder in Verbindung steht, kein in sich abgeschlossenes Individuum. Man wird ihr aber mit dem gleichen Rechte diesen Namen geben können, wie der Ganglienzelle.

Digitized by Google

trifft man zuweilen Präparate, an denen man ausser dem zu der Zelle gehörigen Kern noch andere, gewöhnlich noch etwas grössere, meist länglich ovale Kerne erkennt, die ihrer Lage nach ganz entschieden als Sohlenkerne aufzufassen sind, und die bestimmt als ausserhalb des protoplasmatischen Antheils der Zellen gelegen zu erkenneu sind (vergl. Fig. 12 und 13). Diese Kerne haben grosse Aehnlichkeit mit Muskelkernen, sie unterscheiden sich davon nur durch ihre Lage, indem sie nicht wie diese stets in der Längsaxe der Muskelfaser gelegen sind, sondern sich meist in einem Kranze um die Nervenendzelle gelagert finden. Die Aehnlichkeit, welche diese Kerne mit Muskelkernen besitzen, wird durch einen zufälligen Befund illustrirt, den ich in Fig. 15 wiedergegeben habe. Es handelt sich hier um eine Muskelfaser aus den Extremitäten einer jungen Eidechse, die lange Zeit in Müller'scher Flüssigkeit gelegen hatte; sie wurde aus anderen Gründen in ganz schwach angesäuertem Glycerin untersucht, und es fand sich, dass die Muskelkerne merkwürdig gleichmässig geschrumpft waren, so dass sie in der Mitte von Hohlräumen lagen. Von der Endplatte war an diesem Präparate nichts zu sehen, aber der zutretende Nerv machte es leicht, die Stelle des Endorgans zu constatiren. Hier nun sehen wir die Sohlenkerne in ihrer charakteristischen Stellung sich ganz in derselben Weise verhalten, wie soeben von den Muskelkernen berichtet wurde.

Noch besser werden diese Kerne sichtbar, wenn man die vergoldeten Präparate ausserdem noch mit Vesuvin oder Bismarckbraun färbt, wobei sich dann auch der Unterschied zwischen ihnen und dem Kerne der Endzelle herausstellt, indem letzterer sich dunkelorange tingirt, während erstere heller und mehr rein gelb erscheinen (vgl. Fig. 14.).

Was den Kern der Zelle betrifft, so liegt er in der Mitte oder mehr oder weniger nach der Seite verschoben; an Profilbildern erkennt man aber, dass er oft weit über die Zelle hervorragt (z. B. in Fig. 1, obwohl hier nichts von Protoplasma zu entdecken war). Es fragt sich nun nur, ob dieser Kern nicht etwa der in diesem Stadium einzig vorhandene Telolemm-Kern wäre, also einem Kern der Schwann'schen Scheide entspräche und sich nur zufällig öfters

Digitized by Google

gerade in die Mitte der protoplasmatischen Masse projicirte? Aber einmal legt sich die mit Gold dunkel gefärbte Masse, die als Anlage der Platte aufzufassen ist, häufig ganz oder theilweise so eng an diesen Kern an (vgl. Fig. 10, 14, 6, 3, 2), dass man eine Beziehung desselben zu dieser Masse anzunehmen geneigt ist, als ob er bei der Bildung derselben betheiligt sei, ein Verhalten, auf welches ich noch einmal zurückkommen werde; sodann ist es mir fraglich, ob die Muskeln zu dieser Zeit überhaupt schon ein Sarkolemm und das Nervenende ein Telolemm besitzt. Direct diese Membranen nachzuweisen, war ich nicht im Stande; ich werde aber ebenfalls weiter unten auf das wahrscheinliche Fehlen des Sarkolemms noch zu sprechen kommen; für das Fehlen des Telolemms scheint mir der Umstand zu sprechen, dass an den letzten Enden der Nerven bei der Eidechse weder Mark noch Schwann'sche Scheide zu erkennen ist, sondern derselbe auf ziemlich lange Strecken nur in einem feinen marklosen Fädchen besteht. Manchmal allerdings verhält sich die Sache anders; dann sieht man am Ende der Nerven wie in Fig. 6 ganz dicht, ehe der Nerv in die Endzelle eintritt, einen Kern, den man als Nervenkern oder Kern der Schwann'schen Scheide aufzufassen berechtigt sein dürfte. Dieser Kern hat allerdings in Grösse und Form Aehnlichkeit mit dem Kern der Endzelle, und ich muss hier vorgreifend noch eines anderen Factums erwähnen. Ich glaube nämlich, dass der Kern der Endzelle bei jungen Thieren noch längere Zeit fortbesteht, und ich habe bei einem ca. 3 Monate alten Hunde beobachtet, dass sich der letzte Kern der Schwann'schen Scheide in ganz der gleichen Weise dunkel orange färbt wie dieser persistirende Kern (Fig. 48), während die Sohlenkerne auch hier nur hellgelb gefärbt waren. Nach diesen Erfahrungen kann ich nicht läugnen, dass er möglicher Weise ein Analogon der Schwann'schen Kerne ist, muss aber doch seine gesonderte Stellung hervorheben und glaube mich berechtigt, denselben für den Kern der Endzelle zu halten.

Ein ähnliches Verhältniss findet man auch bei Säugethieren, wenn auch selten, weil, wie gesagt, bei diesen oft ein sehr grosser Kernreichthum in der Nähe des Nervenendes Details zu erkennen unmöglich macht. Fig. 16 zeigt das Nervenende bei einem neu-

Digitized by Google

geborenen Meerschweinchen. Auch hier erkennt man sehr gut die wohl abgegrenzte protoplasmatische Masse mit rundem Kern. Sehr charakteristisch ist hier die Form dieses Kernes gegenüber den übrigen, die alle stark geschrumpft erscheinen. Es scheint mir leicht, hier bei a Telolemmkerne zu erkennen, während b als Sohlenkerne aufzufassen sind, deren Uebergang zu normalen Muskelkernen hier besonders auffallend ist.

Ich will hier an die hellglänzenden Massen Calberla's erinnern (s. o. S. 55) und glaube, dass er den protoplasmatischen Theil der Endzelle vor sich gehabt hat.

In dieser Endzelle lagert sich nun die Endplatte ab. Wie Gessler gezeigt hat, besteht bei der Regeneration die erste Anlage der Platte in Ablagerung feiner Körnchen. Wenn man die letzte Figur vom jungen Meerschweinchen betrachtet, kann man versucht sein, auch bei der embryonalen Entwicklung einen ähnlichen Vorgang anzunehmen. Ich kann aber nicht umhin, darauf hinzuweisen, wie unzuverlässig gerade für die wirkliche Gestalt der Endplatte die Goldmethode ist. Ich möchte auch kaum eine der bis jetzt beschriebenen Plattenanlagen als dem ganz normalen Zustand entsprechend bezeichnen. Zur Erkennung dieses mussten andere Methoden angewandt werden, und hier war vor Allem die Negro'sche zu probiren, die in den meisten Fällen viel vollkommenere Präparate der Endplatten liefert. Und diese gibt in der That überraschende Bilder. Die Fig. 17 ist ein Präparat aus dem Schwanze einer jungen Eidechse, während Fig. 18—20 den Extremitäten dieser Thiere entstammen. Hier scheint die Platte manchmal die ganze Endzelle anzufüllen, wie namentlich in Fig. 20, so dass man aus diesen Präparaten überhaupt nicht auf das Vorhandensein der letzteren schliessen kann. Ueberhaupt wüsste man an dieser Figur kaum, was man vor sich hat, wenn nicht andere, wie Fig. 18, 19 und namentlich 17 eine Differenzirung der Plattenarme erkennen liessen. Die zwischen diesen gelegene granulirte Masse würde man ohne Zweifel als Sohle deuten, wenn nicht auch hier wie in Fig. 20 bei Vesuvinfärbung Sohlenkerne ganz ausserhalb des Gebildes erkannt würden. Ob in Fig. 17 das kernähnliche Gebilde a der Kern der Endzelle ist, vermag ich nicht zu sagen; ich möchte es

Digitized by Google

eher für einen Nerv- oder Telolemmkern halten und glaube, dass der Kern der Zelle in der Tiefe verborgen liegt. Ich glaube, ihn in Fig. 19 an die ungefärbte Stelle in der Mitte legen zu müssen, so dass ihn die Platte umgreift. Fig. 21, ein dem Eidechsenschwanze entstammendes Präparat, ist sehr interessant, weil es, mit der Golgi'schen Methode hergestellt, ganz ähnliche Verhältnisse aufweist; auch hier ist die einfache Platte recht breit und lagert sich eng um den Kern, so dass man an diesem Präparate sehr deutlich erkennt, wie letzterer es ist, der die Gestalt der Platte, in diesem Falle die einfachste Hakenform, bedingt. Wenn schon bei diesen Präparaten die Massigkeit der Endplatten auffällt, so ist das noch mehr der Fall in Fig. 22, welche ein fortgeschritteneres Stadium darstellt aus den Extremitätenmuskeln der gleichen Eidechse, wie Fig. 19, wo ich dieselbe mit nichts Besserem zu vergleichen wüsste, als einem gedrängten Convolut von Darmschlingen. Diese Figur zeigt übrigens über die Plattenäste verlaufende Querbalken, die den Anfang einer Abschnürung zu bedeuten scheinen, die, wie ich oben erwähnt habe, auch manchmal bei der Negro'schen Methode vorkommen, wie namentlich auch die obere Platte in Fig. 18 zeigt. Ich kann in Anbetracht dieser Massigkeit der Endplatte auf der anderen Seite die Möglichkeit nicht von der Hand weisen, dass bei der Negro'schen Methode etwas mehr gefärbt wird, als die eigentliche Endplatte. Kühne[1]) hat bekanntlich an Silberpräparaten wahrscheinlich gemacht, dass der Borstensaum kein Theil der Endplatte ist, sondern höher gelegen ist und wahrscheinlich der Ausdruck einer endothelialen Kittlinie zwischen Telo- und Sarkolemm ist; da nun die Bilder, wie sie die Negro'sche Methode liefert, häufig vom Borstensaum eingesäumt sind, der sich dicht an deren Contouren hält, so halte ich nicht für unmöglich, dass hier mehr als die eigentliche Endplatte gefärbt ist; umsomehr muss ich darauf hinweisen, dass die Breite der ersten Endplattenanlage auch bisweilen durch Goldpräparate demonstrirt wird, wie dies in Fig. 21 der Fall ist.

Die vorhin geschilderte Beziehung der Endgeweihäste zu einem Kern findet sich auch bei jenen Thieren, deren Nervenendigung

1) Zeitschr. f. Biol. Bd. 19 S. 501.

Digitized by Google

sich als Stangengeweih darstellt, bei den Fröschen. Ich gebe in Fig. 23 das Endgeweih eines jungen Frosches, in dem bei a sehr deutlich zu sehen ist, wie sich die Zweige des Stangengeweihes fest an den Kern anlagern, gleichsam als wenn sie aus dem Rande desselben hervorgegangen wären. Bei b macht es den Eindruck, als ob sich diese Geweihäste in Maschen vom Kerne loslösten, und letzterer als Besatzkörperchen übrig bliebe. Danach würde durch Analogie das Besatzkörperchen als aus einem Kerne hervorgegangen aufzufassen sein, eine Ansicht, die Kölliker zwar ausgesprochen, aber für die er damals keine Beweise vorzubringen vermochte.

Ich muss Gewicht darauf legen, dass bei so frühen Stadien eine Platte schon recht schön entwickelt ist; wenn sie auch einfachster Form ist, so kann sie doch schon vollkommen als solche gelten und entspricht z. B. in Fig. 17 durch die ausgeprägte verschiedene Länge ihrer Aeste schon ganz dem Kühne'schen Schema; bei anderen lässt sich letzteres freilich nicht constatiren. Fig. 18 machte auf den ersten Anblick mehr den Eindruck von gleichlangen Aesten. Es könnte sich aber hier einer unter den anderen schieben, wie dies in Fig. 19 deutlich der Fall zu sein scheint; Fig. 21 lässt in Bezug auf das Kühne'sche Schema gar keinen Schluss zu, weil der zutretende Nerv fehlt.

Man kann also nicht sagen, dass in diesen wohl entwickelten Gebilden die allererste Anlage gefunden sei, und über den Modus, wie diese sich differenzirt, bleibt noch vieles genauer festzustellen; immerhin meine ich, gibt uns dies Verhalten einen Fingerzeig, vorsichtig zu sein mit dem Deuten gewisser Formen im späteren Leben als embryonaler, wie dies bisweilen wegen der Feinheit desjenigen Gebildes, welches der Platte entspricht — z. B. für die „terminaisons en grappe" von Tschiriew geschehen ist. Auf der andern Seite hat Kühne die von ihm beschriebenen Nervenflecke als embryonal bezeichnet durch das Fehlen eines eigentlichen Geweihes, an dessen Stelle sich nur ein Haufe vom Gold dunkel gefärbter Körnchen findet. Kühne's Beobachtungen beziehen sich zum Theil auf Embryonen, und so kann es sein, dass dort wirklich noch frühere Stadien vorgelegen haben; ich muss aber doch erwähnen, dass in manchen meiner Präparate, die beim Zerzupfen auch nicht viel

Digitized by Google

mehr als einen Körnerhaufen erkennen liessen, nach dem vorsichtigen Zerklopfen des Präparats Formen zum Vorschein kamen, die doch schon entwickelteren Plattentypen entsprachen.

Ich will bei dieser Gelegenheit eine eigenthümliche Form junger Endplatten besprechen, wie ich sie bei jungen Meerschweinchen (3 Tage alt) gefunden habe. Die Platte stellt hier, wie aus Fig. 24 und 25 ersichtlich ist, scheinbar geschlossene Ringe dar (in Fig. 24 sind die sehr grossen Sohlenkerne bemerkenswerth); es wäre aber wohl möglich, dass hier auch irgendwo eine Unterbrechung in dem Ringe wäre, und die Enden nur übereinandergeschoben, wie denn auch solche Bilder vorkommen, wo der Ring nahezu geschlossen ist (Fig. 26), wo aber ganz deutlich die Unterbrechungsstelle zu sehen ist.

Ich habe nun an einer Reihe übersichtlicher Präparate die Zustände beschrieben, welche die Endorgane der Nerven in den Muskeln in embryonalem Zustande darbieten. Solche Präparate sind nun aber keineswegs häufig, und ich will verschiedene andere anführen, um zu zeigen, wie schwierig oft die Deutung dieser Bilder ist, und noch einige andere Eigenthümlichkeiten dabei erwähnen. Zunächst gebe ich die Figuren 27 und 28, die aus den Schwänzen zweier nahezu gleich grosser jungen Eidechsen stammen: in beiden Fällen wird es schwer, wegen des Kernreichthums das Bild zu entziffern. Das erste Präparat ist ein Goldpräparat. Hier konnte möglicherweise eine mehrkernige Endzelle vorliegen, wofür, allerdings sehr schmale, vom Golde dunkel gefärbte Leisten zwischen den Kernen, deren Contouren folgend, sprechen, die als Anlage der Platte aufzufassen wären; da man aber nichts von Protoplasma erkennt, könnten diese Kerne wohl auch Telolemm- oder Sohlen-Kerne sein, welch' letztere freilich meist länglich oval sind, aber doch auch andere Formen annehmen können, wie z. B. in Fig. 14. In Fig. 28 (einem Hämatoxilinpräparate) möchte man schon eher den Kern a als Endzellenkern auffassen und die übrigen als Sohlenkerne, ob aber das hufeisenförmige Gebilde, das sich um den Kern a legt Protoplasma, welches sich, auch mit Hämatoxylin färben kann, oder Plattenanlage ist, lässt sich nicht entscheiden. Noch verwirrender ist Fig. 29, ein Präparat, welches

Digitized by Google

einem 2 Tage alten Kaninchen entstammt. Fig. 30 ist dem Schwanze einer etwas grösseren Eidechse entnommmen. Ist hier das grosse, von einem hellen Hofe umsäumte Gebilde die Endzelle oder ein Kern mit grossen Kernkörperchen? Im ersten Falle könnte die darum liegende granulirte Masse schon definitive Sohlensubstanz sein und die darinliegenden Kerne Sohlenkerne, während die nach unten am Rande liegenden 3 Kerne den Eindruck von Telolemmkernen machen. Ich will nicht auf alle Bilder näher eingehen; Fig. 31 und 32 von der neugeborenen Katze, Fig 33 aus dem Eidechsenschwanz, Fig. 34 aus den Extremitätenmuskeln dieses Thieres und Fig. 35 vom neugeborenen Meerschweinchen geben genug Gelegenheit, solche zweifelhafte Bilder zu veranschaulichen. Fig. 34 zeigt neben dem eigentlichen Endgebilde, in dem sich aber auch nichts weiter differenziren lässt (der Kern, der scheinbar darin liegt, sieht seiner Gestalt nach mehr einem Sohlenkerne ähnlich) noch eine davon gesonderte Masse; auch hier scheint schon eine ausgebildete Sohlensubstanz vorzuliegen, in der ein Theil der Sohlenkerne gelegen ist, während in der Umgebung der drei oberen Kerne nichts von solcher zu sehen ist. Noch möchte ich eines eigenartigen Kernes erwähnen, den ich schon oben bei Besprechung der Fig. 6 (Seite 69) angeführt habe. Es ist ein dem Endgebilde, nach dem zutretenden Nerven zu, birnförmig aufsitzender Kern, den ich oben als letzten Schwann'schen Scheiden-Kern deuten zu müssen glaubte. Er tritt, wie in Fig. 6, so auch in Fig. 37 neben einem, entschieden der Endzelle gehörigen Kern auf; in Fig. 36 mögen die beiden dort gezeichneten Kerne (in der Tiefe sind Andeutungen von Sohlenkernen zu erkennen) noch dem Nerven angehören, obwohl der eine davon auch schon als Kern der Endzelle, von der übrigens hier nur der protoplasmatische Antheil zu erkennen ist, aufgefasst werden kann. Noch zweifelhafter wird die Sache in Fig. 38—40, die der neugeborenen Katze entstammen. Auch in Fig. 38 könnten die Kerne a und b als Neuro- oder Telolemm-Kerne aufzufassen sein, aber in oder um die Kerne a tritt hier wie in oder um die Kerne a der Fig. 40 eine von Gold gefärbte Ablagerung auf, die der Plattenanlage ähnlich sieht; merkwürdigerweise ist aber auch der Kern b der Fig. 38 von einer solchen umrandet. Man muss dabei bedenken, dass das Gold sich

Digitized by Google

manchmal auch an beliebigen Stellen ablagert, die keinem Structurelement entsprechen. In Fig. 39 macht das Gebilde a den Eindruck der Endzelle; dann wäre das sich daran anschliessende, ziemlich gut abgegrenzte Gebilde als Sohle mit ihren Kernen zu deuten, aber der Kern in a ist so nach aussen gerückt, dass er auch noch Nervenkern sein könnte; was dann der granulirte Hof um ihn zu bedeuten habe, weiss ich nicht zu sagen; dann wäre das vorhin als Sohle gedeutete Gebilde als Endzelle aufzufassen, die mehrkernig wäre. In Fig. 41 dürfte b noch Nervenkern sein, während über die anderen Kerne schwer zu entscheiden ist; der Kern a könnte der Kern der Endzelle sein, die übrigen Sohlenkerne, aber hier war in der Goldfärbung mehr Uebereinstimmung zwischen letzteren und dem Telolemmkerne, während der Kern der Endzelle weniger gefärbt erschien, was übrigens auf seiner tiefen Lage oder auf anderen Zufälligkeiten beruhen könnte. Endlich möchte ich noch die Präparate Fig. 42 und 43 erwähnen, in denen sich eine merkwürdige Kernanhäufung befand, wofür ich wenigstens die eigenthümlich zwiebelschalenartig angeordneten Gebilde der Fig. 42 und die concentrischen Figuren der Fig. 43 halten möchte. Ich bin aber nicht einmal im Stande, sicher zu sagen, ob es sich hier um Nervenenden handelt, da von zutretenden Nervenfasern nichts zu erkennen war.

Ich habe mich bei diesen zweifelhaften Bildern etwas länger aufgehalten, um zu zeigen, wie vieles hier noch einer definitiven Klarlegung bedarf, und um spätere Untersucher darauf vorzubereiten, dass sie wohl viele Bilder erhalten mögen, die mit meinen oben an eindeutigeren Bildern geschilderten Befunden nicht sofort in Einklang zu bringen sind.

Wenn ich nun meine Befunde überblicke, so muss ich zunächst nochmals betonen, dass damit die Frage vom Zusammenhange zwischen Nerven- und Muskelfaser keineswegs endgültig entschieden sein kann, da auch ich weder eine noch nicht innervirte Muskelfaser, noch ein freies Nervenende gefunden habe. Nichtsdestoweniger wird es erlaubt sein, zu fragen, ob diese Befunde mehr die eine oder die andere Ansicht begünstigen. Es ist nun doch sehr auffallend, dass in schon recht frühen Stadien eine deutliche Abgren-

Digitized by Google

zung besteht, nicht nur in der Weise, dass die Endplatte schon sehr früh als ein wohl begrenztes, allerdings noch wenig verzweigtes Gebilde erscheint, sondern auch durch die die gleiche Eigenschaft zeigende Endzelle. Wenn man trotzdem das Suchen nach einem innigeren Zusammenhang im Embryonalzustande nicht aufgeben zu dürfen glaubt, so müsste er in noch früheren Stadien der Entwicklung zu finden sein, was mir übrigens nicht sehr wahrscheinlich erscheinen will. Dass diese Zelle eher der Nerven- als der Muskelfaser angehört, dafür spricht einmal eben ihre deutliche Sonderung von letzterer, sodann, wenn auch nur in zweiter Linie, das mit den letzten Nervenkernen ähnliche Verhalten ihres Kernes. Endlich will ich hier nochmals darauf zurückweisen, dass mir die Kurzästigkeit der letzten Nerven für ein Anwachsen derselben aus dem Stamme zu sprechen scheint. Zu alledem kommt noch ein Befund, den ich freilich mit aller Reserve erwähne, weil er mir bis jetzt zu vereinzelt vorgekommen ist, der aber, wenn er durch weitere Untersuchungen als richtig beobachtet sich herausstellen sollte, für die Frage von der grössten Bedeutung ist. Bei der neugeborenen Katze fand ich nämlich das in Fig. 44 wiedergegebene Bild. Man sah hier, wie die protoplasmatische Nervenfaser sich in eine Anzahl breiter, der Structur nach ihr ganz gleiche Gebilde ohne jede markirte Grenze fortsetzte; in diesen Gebilden waren ein bis zwei Kerne enthalten, kurz, sie erschienen als Endzellen. Dieselben waren nun aber ganz frei ausserhalb des Contactes mit einer Muskelfaser, und dies ist das interessante Moment. Es hiesse das, dass die Endzelle schon vorhanden ist, ehe der Nerv an die Muskelfaser herantritt, dass der Nerv also mit einer Endzelle wächst. Ein ähnliches Verhältniss zeigt übrigens auch ein Goldpräparat von der neugeborenen Eidechse, nämlich Fig. 36 bei c. Ich muss nun allerdings zugeben, dass hierfür meine Methode des Zerklopfens, wie übrigens jede Zerzupfungsmethode, nicht die geeignete ist und leicht eine künstliche Trennung hervorrufen kann; immerhin muss doch zu dieser Zeit der Zusammenhang von Nerv und Muskelfaser ein anderer, lockerer sein, als im ausgebildeten Zustande. Bei letzterem reisst der Nerv bei mechanischen Insulten stets von der Endplatte ab, und letztere bleibt in der Muskelfaser zurück,

Digitized by Google

resp. flottirt in dem leeren Sarkolemmschlauche. Diese Präparate (Fig. 44 u. 38 c) sind auch die Fälle, die ich oben (Seite 69) angedeutet habe, die mir darauf hinzuweisen scheinen, dass zu dieser Zeit noch kein Sarkolemm entwickelt ist; denn, wenn der Nerv mit einer Endzelle wächst, ist es näher liegend, dass er sich an die Muskelfaser anlegt ehe das Sarkolemm gebildet ist; handelt es sich aber um künstliche Trennung, so weist eben der genannte Unterschied gegenüber den Verhältnissen im ausgewachsenen Zustande auf das Fehlen des Sarkolemms hin. Das aber glaube ich, nach meinen Untersuchungen als sicher hinstellen zu können, dass bei jungen Thieren zwischen Nerv- und Muskelfaser eine, allem Anscheine nach, wohl abgegrenzte Zelle interpolirt ist, in deren Protoplasma sich die Endplatte ablagert, den Kern umgreifend und dadurch ihre eigenthümliche Hakenform annehmend. Merkwürdigerweise hat Bremer [1]) den Vorgang der Plattenentwicklung in letzterer Beziehung etwas ähnlich geschildert, wenn er sagt, dass mit den die Kerne umgebenden Protoplasmamassen der Axencylinder verwächst, wobei die Kerne umgangen würden, und auf diese Art die Endplatte im Princip zu Stande komme. Aber er schildert den ersten Theil dieses Vorganges, wie gesagt, nur an den Muskelspindeln und hat für den Uebergang dieser Protoplasmamassen in die Endplatte keine Beweise gebracht, sondern aus den Bildern bei den Muskelspindeln und den fertigen Platten die Art des Entwicklungsvorganges combinirt. — Dagegen will ich hier hervorheben, dass meine Resultate manche Aehnlichkeit mit denen Mitrophanow's haben.

Weiter will ich darauf hinweisen, dass in meinen Untersuchungen nirgends sich etwas findet, das der Meinung von der Entwicklung von Nerven- und Muskelfasern aus den Spindeln Raum geben könnte. Ich habe diese Gebilde auch bei den von mir untersuchten jungen Thieren vielfach zu sehen Gelegenheit gehabt, und zwar im Eidechsenschwanze manchmal in einem Präparate in grösserer Anzahl. Jedenfalls ist der Vorgang einer Abspaltung, wenn er überhaupt vorkommt, nicht der, wie ihn Bremer schildert, dass sich aus den Spindeln durch Abspaltung Muskelfasern

1) a. a. O. S. 336 und 337.

Digitized by Google

bilden mit gleich sehr complicirten Platten. Dagegen sprechen die jungen Muskelfasern mit ausserordentlich einfachen Plattenanlagen. Man könnte dann nur die Abspaltung in eine frühere Zeit verlegen; aber wenn man die Arbeit Calberla's bedenkt, der die Muskelfasern von ihrer ersten Entwicklung verfolgt und die Anlagen der Platten, wenn auch ohne weitere Details, beschrieben hat, so glaube ich, dass man keinen Grund hat, den Spindeln für die embryonale Entwicklung von Nerv und Muskelfaser eine Bedeutung beizulegen.

Ich habe nun noch Einiges über die weitere Entwicklung der Nerven-Endapparate im Muskel zu sagen: Zunächst wäre hier die Frage nach der Entwicklung der Sohle zu erledigen. Ich habe gezeigt, dass die den späteren Sohlenkernen entsprechenden Kerne bei jungen Individuen als scheinbar nackte Kerne ausserhalb des Protoplasmas der Endzelle gelegen sind; ich habe aber ferner wahrscheinlich zu machen Gelegenheit gehabt, dass diese Kerne den Muskelkörperchen identisch sind; da wir nun allen Grund haben, letztere, im früheren Lebensalter nach Max Schultze's Vorgang als Zellen aufzufassen, so will ich die Möglichkeit als gar nicht abweisbar hinstellen, dass auch die um die Anlage der Endorgans herumgelagerten Kerne ein Protoplasma besitzen, das mir nur bei meinen Methoden entgangen ist, und dann könnte die Sohle aus der Verschmelzung des Protoplasmas dieser Zellen hervorgehen. Ich will hier nur die andere Möglichkeit erwähnen, dass die Sohle aus dem Protoplasma der Endzelle hervorgeht, welches dann tiefer in die Muskelfaser hineinrücken müsste, um die Sohlenkerne zu umgeben, eventuell mit deren Protoplasma zu verschmelzen.

Was die Weiterentwicklung der Platte betrifft, so mache ich zunächst auf die Fig. 45 aufmerksam, wo eine Complication der Platte dadurch gegeben ist, dass sich dieselbe an zwei Kerne anschmiegt. Ob aber dieselben, wie man annehmen könnte, aus einem Kerne durch Theilung hervorgegangen sind, oder ob es sich um eine von Anfang an zweikernige Anlage handelt, vermag ich nicht zu sagen. In Fig. 46 fehlt der Kern in dem rechten Haken ganz, während er in dem linken auch nur andeutungsweise zu sehen war, so dass möglicherweise auch im rechten Haken ein Kern

Digitized by Google

gelegen war, der nur nicht sichtbar war. Dagegen macht Fig. 47 sehr den Eindruck, als ob sich die Platte auch ohne weitere Kerne compliciren könne, worauf auch der Auswuchs a in Fig. 45 deutet.

Wie Kühne schon angegeben hat, finden sich bei manchen ausgewachsenen Thieren entschieden embryonale Formen, und es ist die Frage, ob diese neugebildeten Muskelfasern zukommen, oder ob die Entwicklung der Nervenendplatten eine so langsame und im gleichen Muskel verschiedene ist, dass dieselben unter Umständen theilweise lange auf embryonalem Standpunkte stehen bleiben können. Dass auch im jungen Muskel neben einfachen, complicirtere Formen vorkommen können, hat ebenfalls Kühne und ich selbst hervorgehoben. Für eine unter Umständen ausserordentlich langsame Entwicklung der Endplatten spricht mir folgender Fall: Als ich von Herrn Geheimrath Kühne aufgefordert wurde, behufs Demonstration Präparate der einfachsten hakenförmigen Endigungen, wie er sie in den Intercostalmuskeln des Hundes gefunden hatte, herzustellen, wollte mir das nicht gelingen, indem sich nur complicirtere Formen vorfanden; dagegen fand ich dieselben wieder in den Intercostalmuskeln eines ca. 3 Monate alten Hundes. Wenn das nicht zufällige individuelle Verschiedenheiten waren, so hätte die Endplatte in Monaten noch nicht ihre definitive Gestalt erreicht. Dass die Sache sich wirklich so verhält, dafür spricht Fig. 48, bei der ich auf den eigenthümlichen Kern im Haken aufmerksam machen möchte. Man könnte ja auch hier wieder an einen Telolemmkern denken und die gleiche, dunklere orange Färbung desselben, die der des am Nerven liegenden Kernes gleicht, verleitete auch zu dieser Annahme; jedoch ist die Lage des Kernes zum Haken so charakteristisch und an das mehrfach bei embryonalen Formen Gesehene erinnernd, dass ich mich berechtigt glaube, denselben als einen persistirenden Kern der Endzelle aufzufassen, was für die noch nicht definitiv ausgebildete Platte nicht Wunder nehmen könnte. Es sind mir nun bei recht ausgebildeten Formen der Endplatte Kerne vorgekommen (in Fig. 49—53 allerdings auch bei noch jungen Eidechsen), die durch ihre Lagerung in der Convexität des Hakens oder ihr enges sich Anschmiegen an einen Geweihast auch den Eindruck zu dem Geweihe gehöriger Kerne machen,

Digitized by Google

während ich bei den vielen Kernen, die Kühne in seiner ausführlichen Abhandlung über die Endplatten [1]) zeichnet, diese Lagerungsverhältnisse weder bei dem Telolemm- noch bei den Sohlenkernen finden kann. Daraus würde hervorgehen, dass diese persistirenden embryonalen Kerne beim völlig ausgewachsenen Thiere verschwinden. Ich gebe in Fig. 54 noch die Abbildung eines übrigens keineswegs als besonders gelungen zu bezeichnenden Präparates einer Endplatte der ausgewachsenen Eidechse, wo in den Maschen der Endplatte Gebilde liegen, die durch ihre genau centrale Lage auch den Eindruck gewisser Beziehungen zu diesen Maschen machen und die möglicherweise als im Verschwinden begriffene persistirende embryonale Kerne zu deuten sind. Diese persistirenden Kerne scheinen mir den Schlüssel zu bieten für die Controverse zwischen Kühne und Ranvier hinsichtlich der „noyaux de l'arborisation", der „Geästkerne", wenn ich annehme, dass Ranvier jüngere Thiere oder solche mit zufällig sehr lang persistirenden Embryonalkernen untersucht hat, während sie Kühne bei ganz ausgebildeten Formen nicht finden konnte.

Wenn in dieser Arbeit noch gar vieles als zweifelhaft hingestellt werden musste, so glaube ich, liegt diess in der Natur der Sache, und die Schwierigkeit der Untersuchung der complicirten Endgebilde wird die schon jetzt erfolgende Veröffentlichung entschuldigen. Eines aber hoffe ich erreicht zu haben, dass man erkennen wird, dass die ontogenetische Untersuchung der Vereinigung von Muskel und Nerv an Ort und Stelle für die Erkenntniss des Wesens dieses Zusammenhanges von ausserordentlicher Bedeutung zu werden verspricht.

Nachtrag.

Nachdem ich meine Arbeit abgeschlossen hatte erschien eine neue Abhandlung von Trinchese [2]), die sehr viel Beachtenswerthes enthält, wenn auch einige mir unerklärliche Differenzen zwischen

1) Zeitschr. f. Biol. Bd. 23 1886.

2) Ricerche sulla formazione delle piastre motrici. Memoria, letta alla R. Acc. delle scienze dell'istituto di Bologna nella Sessione del 29 Novembre 1891 und Arch. italiennes de Biol. t. 17 p. 404, 1892.

Digitized by Google

seinen Befunden und den meinigen darin vorkommen. Zunächst ist zu betonen, dass hier nicht mehr von Muskelspindeln die Rede ist, sondern die Entwicklung der nervösen Endgebilde an zweifellosen Muskelfasern besprochen wird. Trinchese hat einen Unterkiefermuskel von neugeborenen und jungen Exemplaren von Torpedo narke untersucht und ein modificirtes Loewit'sches Goldverfahren angewandt. Er beschreibt zunächst wie sich die einzelnen Theile des Endorgans gegen diese Methode verhalten. Der Axencylinder bleibt ungefärbt oder hell rosa, das Mark wird hell violett, die granulirte Substanz (Sohle) lebhaft rosa oder ziegelroth, die noyaux de l'arborisation zeigen einen röthlichen Grund mit grossen dunkelvioletten Granulationen, die noyaux fondamentaux bleiben ungefärbt und die Neurokokken erscheinen dunkelviolett mit einem feuerrothen Kerntheile und sind deutlich reticulirt.

Er beschreibt, dass man Muskelfasern ohne Nervenendapparat fände, ferner solche, wo er sich zu bilden beginnt, und solche wo er zwar ganz vorhanden, aber doch noch nicht vollständig entwickelt sei. Diesen Entwicklungsstufen entspräche im Allgemeinen eine zunehmende Breite der Muskelfasern.

Die erste Anlage des Nervenendes ist nach Trinchese ein oberflächlich gelegener, dicker Kern, der sofort als Grundkern zu erkennen sei, weil er farblos sei und stark lichtbrechende Granulationen enthalte. Er ist umgeben von mehr oder weniger granulirter Substanz. Diese Substanz ist das Protoplasma einer Zelle, welcher der Grundkern angehört. In einigen Fasern finden sich in geringer Entfernung vom Kern kleine, runde, eiförmige oder unregelmässige Körperchen, die tief violett gefärbt sind; es sind Theilchen von Muskelprotoplasma, die sich zu Neurokokken (oder Myokokken) umgewandelt haben.

Trinchese kommt auf die Beschreibung dieser Gebilde im ausgewachsenen Organismus zurück: sie bilden eine innige Vereinigung zwischen Muskel und hypolemmalem Axencylinder, den sie mehr oder weniger umfassen. Bei Torpedo und Raja sind sie länglich, birn- oder eiförmig und umfassen nur das Ende des Axencylinders; bei Teleostiern, Urodelen, Cheloniden und Vögeln sind sie eiförmig oder rund und dem Axencylinder in Abständen auf-

Digitized by Google

gereiht; bei Anuren stellen sie Scheiben dar, die durch den Axencylinder zusammengehalten werden; bei Reptilien und niederen Säugethieren vereinigen sie sich stellenweise und stellen höckerige Scheiden dar mit verschiedenen Unterbrechungen; bei höheren Säugethieren endlich bilden sie eine continuirliche Scheide. Trinchese vertheidigt seine Neurokokken-Theorie gegen Tschiriew, der zugibt, das die Körner (grains) seiner „Terminaisons en grappe" möglicherweise Zerfallsproducte seien, mit dem schwachen Grunde, dass man nicht erklären könne, wie der Zerfall bei verschiedenen Thieren verschieden ausfallen könne.

In einem weiteren Stadium tritt nach Trinchese ein Scheidenkern hinzu, der, ganz oberflächlich gelegen, durchsichtiger und graulich gefärbt ist. Bei etwas breiteren Fasern kommt ein schmaler Axencylinder hinzu mit einem „noyau de l'arborisation". Damit sind alle Theile des Nervenendorgans vorhanden; die Weiterentwicklung besteht nur in Wachsthum und Vermehrung.

Trinchese betrachtet also die erste Anlage des Nervenendes, gleich mir, als eine Zelle, die sich jedoch bestimmt endomusculär entwickelt. Entgegen meiner Anschauung, beschreibt er deren Kern als einen Grundkern, weil sein Verhalten gegen Gold den Grundkernen in ausgewachsenen Exemplaren gleich sei. Nach meiner Auffassung wäre dieser Kern ein Geästkern (noyau de l'arborisation), der später schwindet. Ich kann das Kriterium Trinchese's nicht als ausreichend erklären, um seiner Auffassung beizutreten, und muss dem meine Beobachtung des Auftretens der Grundkerne ausserhalb der Zelle gegenüberstellen.

Der von Trinchese als zweiter auftretender Kern beschriebene mag ein Scheiden- (Telolemm-) Kern sein. Sehr eigenthümlich sehen seine „noyaux de l'arborisation" aus, die namentlich an weiter entwickelten Stadien auffallend klein sind, was allerdings in meinem Sinne als Atrophie gedeutet werden könnte, wenn überhaupt aus Trinchese's Arbeit klar hervorging, dass es Geästkerne sind, was ich nicht unbedingt zugeben kann.

Trinchese's Fig. 6 stellt einen sehr merkwürdigen Befund dar. Auffallend daran ist zunächst, dass der Axencylinder sich immer in der granulirten Substanz einer Endplatte verliert, wieder auftaucht und weiter zieht, um an der benachbarten Muskelfaser

Digitized by Google

das Gleiche zu wiederholen. Sollte er an diesen Stellen nicht nur, etwa durch gleiche Lichtbrechung, unsichtbar werden und wohl auch besondere Zweige an je ein Endorgan abgeben? Im Uebrigen scheint diese Figur von rechts nach links eine sehr schöne Entwicklungsreihe darzustellen, ganz dem von Trinchese angegebenen Entwicklungsgang entsprechend, aber auch hier ist zu betonen, dass solche Beobachtungen noch zu vermehren sind, ehe man sie als ganz gesichert ansehen kann.

Trinchese's Befund der Neurokokken-Entwicklung ist meinen Erfahrungen, dass die Endplatte schon recht früh als sehr breit angelegtes Organ erscheint, entgegen. Auffallend ist dagegen die Aehnlichkeit seiner Beschreibungen mit denen Gessler's bei der Regeneration bei höheren Thieren. Wenn man auch immer im Auge behalten muss, dass die „Neurokokken" Zerfallproducte sein können, so liegt doch die Möglichkeit vor, dass die allererste Anlage der Platte in der von diesen beiden Forschern beschriebenen Weise auftritt.

Erklärung der Figuren.

Die Originaltafeln waren zum Theil in Farben ausgeführt; da aber diese für fast alle Figuren unwesentlich sind, wurde auf die sehr kostspielige Ausführung verzichtet. Nur für die Figuren 14 und 48 ist eine Farbendifferenz der Kerne von Wichtigkeit, und es muss hier bemerkt werden, dass in den Präparaten die Kerne a dieser Figuren orange gefärbt waren, während der Kern b mit dem gleichen Tinctionsmittel ein blasses reines Gelb angenommen hatten.

Als Angabe der Länge der Eidechsen finden sich je zwei Zahlen: die erste bedeutet die Länge von der Schnauze bis zur Schwanzwurzel, die zweite die Länge des Schwanzes in Centimetern.

Taf. I.

Fig. 1.	Junge	Eidechse	2,8 — 3,9	— Schwanz	— Vergrösserung	1160
„ 2.	„	„	2,8 — 3,9	„	„	1160
„ 3.	„	„	2,9 — 3,0	„	„	670
„ 4.	„	„	2,8 — 3,9	„	„	1160
„ 5.	„	„	2,8 — 3,9	„	„	1360
„ 6.	„	„	2,8 — 3,9	„	„	1360
„ 7.	„	„	2,9 — 3,8	„	„	670
„ 8.	„	„	2,8 — 3,9	„	„	670
„ 9.	„	„	2,9 — 3,8	„	„	1160
„ 10.	„	„	2,8 — 3,9	„	„	770
„ 11.	„	„	2,8 — 3,9	„	„	770.

Digitized by Google

Fig. 1—11 demonstriren die Endzelle im Eidechsenschwanze.
„ 12 u. 13. Junge Eidechse 2,6 — 4,0 — Schwanz — Grundkerne ausserhalb der Endzelle Vergr. 770.
„ 14. Junge Eidechse 2,8 — 3,9 — Schwanz ebenso Vergr. 770.
„ 1—14 sind nach Golgi vergoldet; Fig. 14 ausserdem noch mit Vesuvin gefärbt.
Fig. 15. Junge Eidechse 2,5 — 3,8 — Extremitäten — Müller'sche Flüssigkeit — verdünnte Säure — Eigenthümliche Schrumpfung und Aehnlichkeit der Muskel- und Sohlenkerne. Vergr. 500.
„ 16. Neugeborenes Meerschweinchen — Intercostalmuskeln (Golgi's Methode). Zeigt die Endzelle; darin (wahrscheinlich zerfallen) die Plattenanlage. Kern der Endzelle normal, Telolemm- und Sohlenkerne geschrumpft. Vergr. 670.

„ 17.	Junge Eidechse	3,0 — 4,0	— Schwanz- (Negro's Meth.)	Vergr.	1160.
„ 18.	„ „	2,9 — 3,5	— Extremitäten „	„	1000.
„ 19.	„ „	3,1 — 4,5	„ „	„	1000.
„ 20.	„ „	3,0 — 4,0	„ (Negro, Vesuvin)	„	800.
„ 21.	„ „	2,9 — 3,8	— Schwanz- (Golgi, Vesuvin)	„	1000.
„ 22.	„ „	3,1 — 4,5	— Extremitäten (Negro)	„	1120.

Fig. 17—22 zeigen die grosse Breite der Endplatte in frühen und (Fig. 22) etwas späteren Stadien.

„ 23. Rana escul. von Schwanz- bis Steissbeinspitze 2,4 cm. Sartorius-Golgi. Beziehung der Embryonalkerne (Besatzkörperchen?) zu den Stangen des Endgeweihes. Vergr. 380.
„ 24. „ 25. „ 26. Meerschweinchen 3 Tage alt. Vergr. 1120 (Golgi). Eigenthümliche (ringförmige ?) Anlage der Endplatte.
„ 27. Junge Eidechse 2,8 — 3,9 — Schwanz (Golgi) Vergr. 1160.

Taf. II.

Fig. 28. Junge Eidechse 3,1 — 4,5 — Schwanz (Negro) Vergr. 1120.
„ 29. Kaninchen 2 Tage alt (Negro) Vergr. 1000.
„ 30. Junge Eidechse 3,4 — 5,6 (Negro) Vergr. 1120.
„ 31. „ 32. Neugeb. Katze (Negro) Vergr. 1120.
„ 33. Junge Eidechse 3,1 — 4,5 — Schwanz (Negro) Vergr. 1120.
„ 34. „ „ 3,0 — 4,0 — Extremitäten (Negro-Vesuv.) Vgr. 1160.
„ 35. Neugeb. Meerschweinchen (Golgi) Vergr. 1160.
„ 36. „ 37. Junge Eidechse (Golgi) Vergr. 1000.

„ 38.	Neugeb. Katze	(Löwit)	„	1000.
„ 39.	„ „	(Negro)	„	1120.
„ 40.	„ „	(Löwit)	„	560.
„ 41.	„ „	(Negro)	„	1120.
„ 42. „ 43.	„ „	„	„	1120.

Digitized by Google

Fig. 27—43 zeigen eine Reihe schwer zu entziffernder Formen der embryonalen Nervenendigung bei verschiedenen Thieren, wie dies in der Mehrzahl der Präparate der Fall ist.

Fig. 44. Neugeborne Katze (Negro). Isolirte (noch freie? oder abgerissene) Endzellen. Vergr. 740.

Fig. 45. Junge Eidechse 2,8 — 3,9 — Schwanz (Golgi) Vergr. 1160.

„ 46. „ „ 2,8 — 3,9 — Extremitäten (Golgi) Vergr. 1000.

„ 47. „ „ 2,8 — 3,9 „ „ „ 800.

„ 48. Hund, circa 3 Monate alt, Intercostalmuskeln (Golgi, Vesuvin) Vergr. 1120.

„ 49. Eidechse 4,3 — 7,2 — Extremitäten (Golgi) Vergr. 1000.

„ 50.
„ 51. } Eidechse 4,3 — 7,2 — Unterschenkel (Müller'sche Flüssigkeit, Golgi) Vergr. 750.
„ 52.
„ 53.

„ 54. Ausgewachsene Eidechse (Golgi) Vergr. 1200.

Fig. 45—54 betreffen das spätere Wachsthum der Platte.

Digitized by Google

Ueber die Folgen der Pankreasexstirpation beim Hund.

Von

Dr. med. **Wilhelm Sandmeyer,**

Privatdocenten an der Universität Marburg.

(Aus dem physiologischen Institut zu Marburg.)

Es ist v. Mering und Minkowski[1]) zuerst gelungen, das Pankreas beim Hund total zu exstirpiren und dadurch einen echten dauernden „Diabetes mellitus" zu erzeugen, welcher nach ihrer Angabe „in jeder Beziehung der schwersten Form dieser Krankheit beim Menschen entspricht". „Ausnahmslos" trat ein solcher Diabetes auf, „sofern die Thiere nicht etwa an den unmittelbaren Folgen des Eingriffs zu Grunde gingen".

Partialexstirpationen hatten nur dann denselben Erfolg, wenn der zurückgebliebene Theil kleiner als $^1/_{10}$ war, etwa $^1/_{12}$—$^1/_{15}$ des ganzen Organs betrug. Blieb etwa $^1/_{10}$ der Drüse zurück, so trat ein Diabetes auf, welcher der leichten Form beim Menschen entspricht. Im Uebrigen hatte die partielle Exstirpation keinen Diabetes zur Folge, selbst wenn das zurückgebliebene Stück nicht mehr mit dem Darm communicirte.

Nach der Totalexstirpation, die mit Erfolg an 18 Hunden ausgeführt wurde, begann die Zuckerausscheidung zuweilen schon nach 4—6 Stunden, meistens aber erst am folgenden Tage, um nach 24—48 Stunden, bevor noch die Thiere Nahrung erhalten hatten, ihren Höhepunkt zu erreichen. Der Zucker schwand selbst nach 7tägigem Hungern nicht aus dem Harn. Nach Fütterung mit Fleisch und Brod entleerte ein Hund von 8 kg Körpergewicht

1) J. v. Mering und O. Minkowski, Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation. Archiv f. experiment. Path. u. Pharmakol. Bd. 26 S. 371.

Digitized by Google

längere Zeit hindurch täglich 70—80 g Traubenzucker. Die Thiere zeigten Polyphagie, Polydipsie und Polyurie. Trotz überreichlicher Nahrungsaufnahme magerten die Thiere beträchtlich ab, und der Kräfteverfall war so rapid, dass sie bereits in der dritten Woche nicht mehr gut gehen konnten. Die meisten Hunde starben innerhalb der ersten Woche, keiner lebte länger als vier Wochen.

Neben Traubenzucker fanden sich in einzelnen Fällen früher oder später auch grössere Mengen von Aceton, Acetessigsäure und Oxybuttersäure. Aus dem sauren Aetherextrakt der 24stündigen Harnmenge eines Hundes, dem 14 Tage zuvor das Pankreas exstirpirt war, liessen sich nach ihrer Angabe 3—4 g einer Säure darstellen, „welche durch ihre specifische Linksdrehung, sowie dadurch, dass sie bei der Destillation mit Schwefelsäure Crotonsäure lieferte, als Oxybuttersäure erkannt werden konnte".

Die Section ergab als constanten und besonders auffallenden Befund eine hochgradige Verfettung der Leber.

Die nachfolgende, bereits im Frühjahr 1891 von Prof. Külz und Dr. Aldehoff aufgenommene, von mir weiter geführte Arbeit, sollte zunächst den Zweck haben, die Experimente v. Mering's und Minkowski's einer genauen Nachprüfung zu unterziehen, eine Aufgabe, die um so weniger überflüssig erscheinen kann, als bekanntlich von anderen, namentlich italienischen Autoren (de Dominicis[1]), später Reale und de Renzi[2]) das constante Auftreten der Glykosurie nach Totalexstirpation des Pankreas bestritten wird. Völlig bestätigt wurden die Experimente im Laufe des Jahres zunächst nur durch Hédon[3]). Neuerdings stellt aber Hédon[4]) mit Gley[5]) die Behauptung auf, dass die Glykosurie, welche zwar stets

1) Nicolas de Dominicis, Exstirpation expérimentale du pancréas. Ses effets sur la digestion et l'économie générale. Gaz. hebd. No. 51. Referat in den Jahresberichten der Leistungen und Fortschritte der gesammten Med. 1890, Bd. 2 Abth. 2 S. 511.

2) E. Reale, Ueber Ursprung und Behandlung des Diabetes mellitus. Verhandl. des X. internat. medic. Congresses. Bd. 2 Abth. 5 S. 97.

3) Arch. de méd. expérim. Jan., Mai u. Juli 1891.

4) E. Hédon, Note sur la production de la glycosurie et de l'azoturie après l'éxstirpation totale du pancréas. Centralbl. f. Physiol. 1891 No. 19 S. 617.

5) E. Gley, Note préliminaire sur la glycosurie alimentaire chez les chiens, dont le pancréas a été détruit. Centralbl. f. Physiol 1891, No. 19 S. 618.

Digitized by Google

auftritt, längere Zeit hindurch sistiren kann. Hédon hält es daher für möglich, dass in dieser Zeit andere Organe vicariirend für das Pankreas eintreten. Lépine[1]) sagt in seiner neuesten Arbeit: „Ich selbst habe bei ca 100 Hunden die Exstirpation des Pankreas vorgenommen und habe nur unter ganz ausnahmsweisen Umständen Glykosurie fehlen gesehen."

Bevor ich auf die eigentlichen Versuche eingehe, halte ich es wegen der Schwierigkeit, welche die Totalexstirpation des Pankreas bietet, für angezeigt, eine bis heute noch fehlende detaillirte Beschreibung dieser Operation zu geben, wie sie im Laufe der Experimente herausgebildet wurde und sich als zweckmässig bewährt hat.

Die zu operirenden Thiere bedürfen besonderer Auswahl, namentlich in Bezug auf Alter, Ernährung und Geschlecht. Zu junge Thiere gingen meistens wenige Stunden oder am folgenden Tage nach der Operation zu Grunde, bei zu fetten Hunden erwies sich die Gefahr der Infection grösser. Es bewährten sich Thiere von etwa 7—13 kg Gewicht. Hündinnen sind entschieden zu bevorzugen, weil es nur bei ihnen nach Vornahme der bekannten Falck'schen Operation mit Sicherheit gelingt, die genaue 24stündige Harnmenge zu erhalten.

Einen Tag vor der Operation werden die Thiere auf Carenz gesetzt, ohne dass ihnen jedoch das Wasser entzogen wird.

Der Bauch wird vom Sternum bis zur Blasengegend, sowie seitlich sorgfältig rasirt, die Haut mit Seife und Bürste gereinigt, darauf mit Aether und 5%igem Carbolwasser gründlich abgewaschen. Die Umgebung des Operationsfeldes wird mit Carboltüchern bedeckt, um Instrumente ablegen zu können und um die Berührung nicht desinficirter Theile zu vermeiden.

Die Instrumente werden abgebürstet, 1 Stunde in dest. Wasser ausgekocht und aus ausgekochtem lauwarmen dest. Wasser gereicht. Zur Ligatur dient ausschliesslich Seide, die in 5%igem Carbolwasser aufbewahrt und ebenfalls vor jedem Gebrauch in destillirtem Wasser ausgekocht wird.

1) Die Beziehungen des Diabetes zu Pankreas-Erkrankungen. Wien, 1892.

Digitized by Google

Zum Abtupfen dienen besonders vorbereitete Schwämme, die dauernd in 5%iger Carbollösung liegen und erst unmittelbar vor dem Gebrauch in lauwarmes destillirtes Wasser übertragen werden.

Die Narkose wird mit reinem Aether geleitet. Eine Combination mit einer vorangehenden Morphiuminjection wurde unterlassen, da die Thiere meist schon vor Beginn der Operation darnach erbrechen.

Die Totalexstirpation wurde in den meisten Fällen in einer Sitzung vorgenommen[1]).

Der Schnitt wird in der Linea alba geführt, beginnt an der Spitze des Processus xyphoideus und reicht bis zum Nabel oder etwas über denselben hinaus. Das subperitoneale Fettgewebe wurde nach Unterbindung der Gefässe herausgeschnitten.

Vor der Schilderung der eigentlichen Exstirpation erwähne ich kurz die Lageverhältnisse des Pankreas beim Hund. Man unterscheidet einen horizontalen Schenkel, Portio gastro-lienalis und einen verticalen Schenkel, Portio duodenalis. Die Portio gastro-lienalis liegt locker im Mesenterium und verlauft von der Milz zum Pylorus, die Portio duodenalis liegt dem Duodenum eng an. Von ihrem unteren Ende zweigt sich ein mehr oder weniger langer Schenkel ab, der frei im Mesenterium liegt. Die Portio duodenalis enthält die Ausführungsgänge des Pankreas und die Gefässe, A. und V. pancreatico-duodenalis, welche Pankreas und Duodenum zugleich versorgen.

Die Exstirpation wird mit dem lienalen Ende begonnen. Mit der eingeführten Hand wird Magen und Milz vor die Bauchwand gezogen und mit warmen in destillirtem Wasser ausgekochten Compressen bedeckt. Das Netz wird an der betreffenden Stelle eingerissen. Nur so gelingt es, sich das lineale Ende zugänglich zu machen. Die Entfernung dieses Abschnitts bietet keine Schwierigkeiten. Mit den Fingern oder den geschlossenen Branchen einer Pincette gelingt es in der Regel leicht, ihn aus dem lockeren

1) Will man mit Sicherheit alles Pankreasgewebe entfernen, so dürfte sich die Exstirpation in einer Sitzung empfehlen. Exstirpirt man nämlich in mehreren Sitzungen, so treten in der Zwischenzeit derartige Verlöthungen zwischen den Darmschlingen ein, dass man das zurückgebliebene Stück entweder überhaupt nicht wiederfindet, oder dass, falls die Auffindung gelingt, sehr leicht wegen der vielfachen Verklebungen Stückchen zurückbleiben können.

Digitized by Google

Mesenterium ohne Blutung herauszupräpariren. Die Zahl der Gefässe wechselt etwas, übersteigt aber fast nie die Zahl drei. Ist so das Pankreas bis zum Pylorus ausgelöst, so wird dieser Theil mit einem dicken Seidenfaden abgeschnürt und herausgeschnitten, um jede Berührung des eminent fäulnissfähigen, der Luft bereits ausgesetzten Organs mit der Bauchhöhle zu vermeiden. Milz und Magen werden darauf reponirt und das Duodenum vorgezogen.

Die Portio duodenalis bietet die eigentlichen Schwierigkeiten bei der Operation. Weil Pankreas und Duodenum gemeinschaftlich durch Gefässe versorgt werden, müssen diese völlig aus dem Drüsengewebe herauspräparirt werden, wenn nicht, wie schon v. Mering und Minkowski gebührend hervorheben, das Duodenum gangränös werden soll. Die Auslösung der Gefässe beginnt zweckmässig auf der Hinterseite des Duodenums. Nach dem Pylorus zu trifft man hier sofort auf die V. pancreatico-duodenalis. Die Lage dieser Vene ist variabel, bald liegt sie oberflächlich in ihrem ganzen Verlauf, so dass sie leicht vom Pankreasgewebe abgeschoben werden kann, bald liegt sie tiefer und muss dann förmlich aus dem Drüsengewebe herauspräparirt werden. Zahlreiche Venenstämmchen münden aus dem Pankreasgewebe in sie hinein. Sämmtliche Aestchen müssen unterbunden werden, und zwar doppelt, weil sonst die Blutungen aus dem Pankreasgewebe in kurzer Zeit das Operationsfeld trüben und die Schwierigkeiten noch erhöhen. Die A. pancreatico-duodenalis liegt tiefer und näher dem Darm zu. Sie bietet bei der Operation gar keine Schwierigkeiten. Die von ihr ausgehenden Aeste sind meist so klein, dass sie sich nach der Durchreissung von selbst schliessen. Eine etwas grössere Arterie trifft man zuweilen in der Pylorusgegend. Sämmtliche Ausführungsgänge werden natürlich unterbunden.

Besonders schwierig gestaltet sich die Exstirpation der Portio duodenalis dann noch, wenn sich ein Fortsatz hoch oben bis zum Pylorus erstreckt. Man ist in diesem Falle genöthigt, auch den Magen noch theilweise vorzuziehen und die rechte Thoraxparthie tief herabzudrängen.

Das freie Ende dieses Schenkels wird meistens an der Spitze von einer grösseren Arterie und Vene versorgt, zuweilen verläuft

Digitized by Google

eine grössere Arterie und Vene in der Längsrichtung dieses Teiles und gibt mehrere Seitenäste ab. Im ersten Falle ist nur eine Ligatur nothwendig, im letzten können drei bis vier Ligaturen erforderlich werden.

Zum Schluss wird die Bauchhöhle mit Stilschwämmen sorgfältig ausgetupft, die Blutgerinnsel werden entfernt. Darauf wird die Naht angelegt. Peritoneum und Bauchmuskeln werden zunächst vernäht, die Haut wird durch besondere Naht geschlossen und letztere mit Jodoformcollodium überzogen.

Die Carenz wird noch auf den folgenden Tag und je nach dem Befinden der Thiere auch noch länger ausgedehnt. Erst dann bekommen sie mehrmals im Tage Milch und rohe Eier in kleinen Portionen. Am fünften oder sechsten Tage wird mit fester Nahrung (Fleisch, Brod) begonnen.

Trotz streng durchgeführter Antisepsis kam es doch meistens zu Eiterungen der Stichkanäle und zu Abscessbildungen. Von 29 Totalexstirpationen ist nur viermal eine annähernd glatte Heilung zu verzeichnen. Der Grund dürfte, wie Mering und Minkowski hervorheben, darin zu suchen sein, dass die Thiere diabetisch sind und „ebenso, wie der diabetische Mensch, eine geringe Tendenz zur Wundheilung und eine verminderte Resistenz gegen die eindringenden Eiterungserreger zeigen“.

Nach Partialexstirpationen heilten die Wunden fast stets primär. Eine geringe Eiterung der Stichkanäle stellte sich nur dann ein, wenn die Hautnähte zu lange liegen blieben.

Gangrän des Duodenums trat bei exacter Durchführung dieses Operationsverfahrens nie ein.

Der während der Carenz vor der Operation gelassene Harn wurde in jedem Falle chemisch und mikroskopisch untersucht. Die Prüfung auf Eiweiss ergab in manchen Fällen schwache Opalescenz. Die polarimetrische Untersuchung lieferte stets ein negatives Resultat. Reduction war entweder gar nicht vorhanden oder schwankte innerhalb normaler Grenzen, Aceton oder Acetessigsäure konnten nie nachgewiesen werden. Mikroskopisch waren meistens einige weifse Blutkörperchen und Plattenepithelien, in manchen Fällen einige

Digitized by Google

Krystalle von Tripelphosphat und nicht selten kleinere und grössere Mengen von Fetttropfen nachweisbar.

Totalexstirpationen.

Die Zahl der Totalexstirpationen beträgt 29. Die Section ergab jedesmal das vollständige Fehlen des Pankreas. Die Lebensdauer der Thiere schwankte zwischen 1½ und 15 Tagen. Das Körpergewicht nahm rapid ab. Bereits 3 Tage nach der Operation entwickelte sich in manchen Fällen eiterige Conjunctivitis, im weiteren Verlauf stellte sich grosse Muskelschwäche ein, und oft gesellte sich Decubitus an verschiedenen Gelenken hinzu. Bis auf 2 Fälle trat jedesmal andauernde Glykosurie auf. Von diesen beiden Hunden lebte der eine 1½, der andere 2½ Tage. Bei den übrigen Thieren wurde die Zuckerausscheidung 8 resp. erst 68 Stunden nach der Operation beobachtet. Das Fehlen der Zuckerausscheidung in den beiden Fällen lässt sich wohl ungezwungen daraus erklären, dass die Thiere die Operation nicht lange genug überstanden haben. Am ersten Tage nach der Operation fand sich zuweilen starke Linksdrehung des Harns, die in einem Falle — 4,0% betrug.

Die Zuckerausscheidung begann bereits nach der Operation zu einer Zeit, als die Thiere noch keine Nahrung erhalten hatten. Bei den Thieren, die längere Zeit lebten, stieg die absolute Zuckermenge meistens in den nächsten 3—4 Tagen gradatim bis zu einer bestimmten Höhe, hielt sich einige Zeit auf schwankender Höhe, um dann wieder allmählich oder seltener plötzlich abzufallen. Das Maximum an Zucker (32,68 g innerhalb 24 Stunden) lieferte ein 9600 g schwerer Hund am 5. Tage nach der Operation. Das Thier hatte bis dahin nur Wasser erhalten. Zuckerfreie Intervalle, wie Hédon und Gley angeben, traten weder bei Darreichung von Wasser resp. Wasser und Milch noch bei gemischter Kost (Fleisch, Brod und Milch) auf. Dagegen fehlte kurz vor dem Tode oder in dem Harn, der während der Section in der Blase gefunden wurde, in manchen Fällen der Zucker vollständig.

Tabelle I enthält die genaueren Daten über die Lebensdauer der Thiere, über das zeitliche Auftreten und das Verhalten der Glykosurie kurz vor dem Tode.

Digitized by Google

Tabelle I.

No. im Protokoll	Lebensdauer in Tagen	Wie viel Stunden nach d. Operation trat der Zucker im Harn auf?	Zuckergehalt dieses Harns in %	Zuckergehalt dieses Harns in g	Zuckergehalt des zuletzt vor dem Tode entleerten oder während der Section in der Blase gefundenen Harns in %	Zuckergehalt des zuletzt vor dem Tode entleerten oder während der Section in der Blase gefundenen Harns in g
I	7	32	+8,1	3,16	+4,48	6,72
II	4	8	+8,0	1,36	+1,68	2,86
III	3	20	+2,0	2,36	+2,80	1,18
IV	7	15	+3,12	4,68	+2,70	3,51
XII	4	20	+3,20	9,12	+4,20	6,17
XIII	3	20	+3,84	10,83	+8,30	21,86
XV	1½	kein Zucker nachweisbar	—	—	—	—
XVI	2½	24	+5,40	9,61	+4,56	1,96
XVIII	2	27	+3,60	1,73	—	—
XX	1½	21	+3,80	0,49	0	0
XXI	2	22	+2,50	1,25	+4,40	1,01
XXII	10	68	+4,90	16,17	+1,60	2,43
XXIII	2½	kein Zucker nachweisbar	—	—	—	—
XXIV	14	24	+2,80	1,79	0	0
XXV	7	22	+4,60	13,16	+2,60	2,50
XXVI	1½	21	+1,80	3,20	—	—
XXVII	3½	35	+2,00	4,78	+1,20	1,27
XXVIII	5	18	+6,40	13,70	+7,00	9,38
XXIX	3	42	+6,60	5,54	+3,00	1,68
XXX	3½	42	+1,80	4,27	+2,00	—
XXXI	1½	35	+1,00	1,67	—	—
XXXII	3½	39	+3,00	19,20	+2,00	2,64
XXXIII	2½	43	+3,20	6,94	+1,00	0,20
XXXIV	4½	39	+0,50	0,99	0	0
XXXV	4	43	+6,00	21,12	+6,40	14,40
XXXVI	2½	60	+0,80	0,84	—	—
XXXVII	2	44	+1,00	0,37	—	—
XXXVIII	8	39	+5,60	17,08	+1,60	0,54
XXXXIII	15	42	+2,20	1,39	+0,50	0,45

Bei längerer Lebensdauer der Hunde stellte sich ferner meistens eine geringe, sub finem vitae stärker werdende Albuminurie ein. Ob diese Albuminurie zur Zuckerausscheidung in irgend welcher Beziehung steht, mag dahingestellt bleiben. Jedenfalls sind für ihre Aetiologie zu berücksichtigen die Eiterungen, welche auch bei den sonst am besten verlaufenden Heilungen nicht ganz fehlten und ferner die bei der Section in allen Fällen gefundenen hochgradigen Veränderungen des Herzmuskels. Mikroskopisch fanden sich im Harn spärlich Cylinder nur in wenigen Fällen, häufig dagegen zahlreiche Fetttropfen, aus denen aber kein Schluss auf etwaige pathologische Veränderungen in den Nieren gezogen werden kann, da sie, wie erwähnt, auch im Harn nicht operirter Thiere oft in grosser Zahl vorkommen.

Im directen Anschluss an die Operation oder erst einige Tage vor dem Tode trat eine bald schwächere, bald stärkere Gallenfarbstoffreaction ein. Sie dürfte vorzugsweise ihre Erklärung finden in der vor wie einige Tage nach der Operation und vor dem Tode bestehenden Inanition. Immerhin ist auch noch die bei der Operation

Digitized by Google

nicht immer zu umgehende Zerrung des Ductus choledochus als ätiologisches Moment zu berücksichtigen.

Aus den Ammoniakbestimmungen, die in den Fällen XXII, XXIV, XXV, XXXXIII ausgeführt wurden, ohne weiteres auf eine Steigerung der Ammoniakausfuhr schliessen zu wollen, wie sie bekanntlich in schweren Fällen von Diabetes des Menschen in der Regel vorhanden ist, dürfte gewagt sein. Immerhin verdienen 0,982 g NH_3 und 1,305 g NH_3 (s. Tabelle von Hund XXII) innerhalb 24 Stunden einige Beachtung. Das Thier, welches diese Ammoniakmenge lieferte, wog 11400 g und hatte in 8 Tagen nur ein Ei und Wasser zu sich genommen. Coranda[1]) fütterte einen Hund von 7,35 kg Gewicht 9 Tage hindurch täglich mit 0,5 kg Pferdefleisch. Er fand als höchste Zahl 0,724 g NH_3 in 24 Stunden.

Von ganz besonderem Interesse war die Angabe v. Mering's und Minkowski's, dass in einzelnen Fällen im Harn auch Aceton, Acetessigsäure und Oxybuttersäure aufgetreten seien. Bekanntlich treten diese Substanzen nicht auf im Harn hungernder Hunde, wie Külz[2]) nachgewiesen hat.

Durch einen neuerdings angestellten Versuch konnte ich mich überzeugen, dass ein Hund selbst nach 14 tägiger Carenz in seinem Harn weder Aceton noch Acetessigsäure erkennen liess.

Der Harn der operirten Hunde wurde während der ganzen Lebensdauer der Tiere täglich mit Ferrichlorid und Nitroprussidnatrium geprüft. Die Reaction auf Acetessigsäure fiel auch bei längererer Lebensdauer entweder völlig negativ oder zweifelhaft aus. Eine stärkere Reaktion wurde jedenfalls auch bei den Thieren vermisst, die 14 oder 15 Tage die Operation überstanden. Etwas stärker war in manchen Fällen die Reaction auf Aceton. Spuren von Aceton zeigten sich zuweilen schon am zweiten Tage nach der Operation. Aber auch diese Reaction war selbst bei 15 tägiger Lebensdauer eine nur mässig starke. In zahlreichen Fällen wurde versucht, β-Oxybuttersäure in Form von α-Crotonsäure nachzuweisen.

---

1) Coranda, Ueber das Verhalten des Ammoniaks im menschlichen Organismus. Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 12 S. 82.

2) E. Külz, Beiträge zur Kenntniss des Glykogens, Festschr. zur 50jähr. Doctor-Jubelfeier von Karl Ludwig, S. 114 u. 115.

Digitized by Google

Da es sich nach dem Ausfall der Reactionen auf Aceton und Acetessigsäure voraussichtlich nur um Spuren handeln konnte, so wurden meistens grössere Mengen, 500—1000 ccm in bekannter Weise verarbeitet. Es gelang nicht ein einziges Mal, auch nur die Spur einer Säure zu finden, welche die für α-Crotonsäure charakteristischen Eigenschaften gezeigt hätte.

Nach den Schilderungen v. Mering's und Minkowski's sollte man annehmen, dass es gar nicht so selten gelingt, Oxybuttersäure nachzuweisen. Die vorliegenden Untersuchungen zwingen aber zu dem Schluss, das Vorkommen der Oxybuttersäure als Ausnahmefall zu bezeichnen. Es wäre wünschenswerth, dass nach dieser Richtung auch noch von anderen Autoren Untersuchungen angestellt würden.

Die übrigen Erscheinungen des Diabetes, Polydipsie, Polyurie und Polyphagie gestalteten sich bei den verschiedenen Thieren sehr wechselnd.

Ob etwa der Ausfall dieser Erscheinungen in irgend welchem Zusammenhang mit den complicirenden Erkrankungen steht, lasse ich dahingestellt. Gleichwohl darf nicht unerwähnt bleiben, dass ausgesprochene Polydipsie und dementsprechend Polyurie auch bei den Thieren nicht vorhanden waren, die bis zu 15 Tagen lebten, und bei denen die Section nur geringe Eiterung der Bauchdecken oder kleinere abgekapselte Abscesse in der Bauchhöhle ergab. Das Maximum von Harn, das ein Hund von 5150 g entleerte, betrug bei reichlichem Angebot von Flüssigkeit 602 ccm in 24 Stunden.

Eine besondere Gier in der Nahrungsaufnahme wurde ebenfalls vermisst. Ebensowenig verschlangen die Thiere ihre eigenen Faeces, beide Erscheinungen wurden dagegen einige Zeit nach der Operation bei den Hunden beobachtet, denen das Pankreas bis auf $^1/_9$ oder $^1/_5$ exstirpirt war.

Die Menge der Fäcalien war entsprechend der Nahrungsaufnahme nicht beträchtlich. Die Consistenz nahm in dem Grade, als die Thiere feste Nahrung verweigerten, ab. Einige Tage oder kurz vor dem Tode wurden sie meistens dünnflüssig. Die Farbe ging von braun in braungelb, gelb und graugelb über. Nach Fütterung mit Milch und Eiern war mikroskopisch anfangs kein

Digitized by Google

Fett im Koth nachweisbar. Erst einige Tage vor dem Tode fanden sich Fetttropfen in geringerer oder grösserer Zahl. Nach Fütterung mit Brod und Fleisch konnten stets grössere Mengen Stärkekörner und gut erhaltener Muskelfasern nachgewiesen werden.

Zur genaueren Charakterisirung des ganzen Verhaltens der Thiere sind vom Hund XXII, XXIV, XXV, XXXVIII und XXXXIII Tabellen zusammengestellt. (S. S. 97—105).

Das Glykogen der Organe sank bis auf Spuren oder schwand vollständig. Die in vielen Fällen unmittelbar nach der Section vorgenommene mikrochemische Untersuchung der Leber auf Glykogen fiel durchweg negativ aus. Von zwei Hunden wurde das Glykogen von Leber und Muskeln quantitativ bestimmt.

Es lieferten von

Hund XXII	100 g Leber	kein	Glykogen
	100 g Muskeln	„	„
Hund XXV	100 g Leber	0,0124 g	Glykogen
	100 g Muskeln	0,0026 g	„

Unter den Sectionsbefunden erwähnen v. Mering und Minkowski als constant nur eine hochgradige Verfettung der Leber. Der Fettgehalt betrug nach ihnen 30—40 % der frischen Substanz.

Die in der vorliegenden Arbeit mitgetheilten Versuche ergaben weiter, dass, wenn man das Pankreas in einer Sitzung total exstirpirt, neben hochgradiger Leberverfettung ebenso constant eine hochgradige Verfettung der Nieren und der gesammten quergestreiften Muskulatur auftritt. Diese Veränderungen lassen sich bereits drei Tage nach der Operation mit Sicherheit nachweisen und können innerhalb fünf Tagen den höchsten Grad erreichen. Die Verfettung der Nieren und der gesammten quergestreiften Muskeln ist bereits oft makroskopisch so in die Augen springend, dass sie nicht übersehen werden kann. Die mattgraue Farbe der Markstrahlen in der normalen Hundeniere macht einer mehr graugelben bis gelben Färbung Platz. Die ganze Rinde nimmt eine mehr gelbliche Farbe an, so dass sich die Glomeruli als rothe Pünktchen scharf abheben. Auch die geraden Kanälchen der Marksubstanz,

Digitized by Google

Hund XXV.

Teckel, Männchen.

Operation: 13. VIII. 91. Anfangsgewicht: 9600 g
Tod: 20. VIII. 91. Endgewicht: 6700 g

Es wurden vorgefunden: Datum	Zeit	Harn in ccm	Spec. Gewicht	Reaction	Durch Drehung ermittelter Zuckergehalt in %	Zuckergehalt in g	Eiweiss	Aceton	Acetessigsäure	Ammoniakgehalt in %	Ammoniakgehalt in g	Gallenfarbstoff	Mikroskopischer Befund des Harns	Faeces: Menge i. g	Faeces: Beschaffenheit	Nahrung	Bemerkungen
1891 14. VIII.	9 h früh	286	1058	neutral	+4,6	13,16	—	0	?	0,204	0,583	—	—	—	—	—	Befinden gut kein Erbrech.
15. VIII.	„	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	„
16. VIII.	„	328	1060,5	sauer	+6,7	21,98	—	0	?	0,167	0,548	—	—	—	—	—	—
17. VIII.	„	164	1060	„	+7,2	11,81	—	0	0	0,177	0,290	schwach. Reaction	—	58	gelbbraun	bisher nur Wasser erhalten	Nachmittags Erbrechen
18. VIII.	„	430	1062	„	+7,6	32,68	Opalescenz	mässig stark	0	0,163	0,701	„	wenig Fett, Epithelien, w. Bltk., Tripelphosphat und Bilirubin	—	—	nahm oft Wasser und in kleinen Portionen	Kein Erbrechen
19. VIII.	„	170	1028,5	amphoter	+4,0	6,80	„	0	0	0,078	0,133	„	ziemlich viel Tripelphosphat, wenig Epithelien, w. Bltk. und Spermatozoen	—	—	nahm weder Ei noch gehackten Pansen	—
20. VIII.	„	98	1028,5	schwach sauer	+2,6	2,55	schwache Opalescenz	0	deutliche Färbung	0,075	0,074	„	mässig viel w. Bltk., Tripelphosphat u. Bilirubin, wenig Fett, viel Bacterien	—	—	nimmt nichts, auch kein Wasser	12 h Mittags Tod.

Digitized by Google

Hund
Pinscher,
Operation: 10. VIII. 91.
Tod: 21. VIII. 91 (8¾ h früh).

Es wurden vorgefunden			Spec. Gewicht	Reaction	Durch Drehung ermittelter Zuckergehalt in		Eiweiss	Aceton	Acetessigsäure
Datum	Zeit	Harn in ccm			%	g			
1891 12. VIII.	Abds.	370	1048	sauer	0	0	—	0	0
13. VIII.	—	0	—	—	—	—	—	—	—
14. VIII.	früh	330	1046	sauer	+ 4,9	16,17	—	0	0
15. VIII.	—	0	—	—	—	—	—	—	—
16. VIII.	—	0	—	—	—	—	—	—	—
17. VIII.	9 h früh	330	1043,5	sauer	+ 4,0	13,20	—	0	0
18. VIII.	„	315	1045	alkalisch	+ 3,6	11,34	geringer Niederschlag	0	0
19. VIII.	„	295	1044	„	+ 3,8	11,21	„	0	0
20. VIII.	„	373	1043	„	+ 4,2	15,67	sehr geringer Niederschlag	0	0
21. VIII.	„	152	1031	„	+ 1,6	2,43	mässiger Niederschlag	0	0

namentlich nach der Papille zu, treten als grauweisse Streifen deutlich hervor.

Die quergestreifte Muskulatur erscheint in den frühen Stadien zuweilen makroskopisch ohne Veränderung, ist höchstens etwas matt

Digitized by Google

XXII.
Männchen.
Anfangsgewicht: 11 400 g
Endgewicht: 7 990 g.

Ammoniakgehalt in %	Ammoniakgehalt in g	Gallenfarbstoff	Mikroskopischer Befund des Harns	Faeces: Menge	Faeces: Beschaffenheit	Faeces: Mikrosk. Befund	Nahrung	Bemerkungen
—	—	—	—	—	—	—	—	11/8. mehrmaliges Erbrechen 12/8. kein Erbrechen
—	—	—	—	—	—	—	Wasser wird gern genomm.	Gut. Befind. kein Erbrech.
0,136	0,449	—	—	—	—	—	—	Gut. Befind. kein Erbrech.
—	—	—	—	—	—	—	—	Hund liegt fast beständ. auf der Seite
—	—	—	—	—	—	—	erhält nur Wasser	Befinden gut kein Erbrech.
0,116	0,383	sehr deutlich	—	—	—	—	10 h früh: 1 Ei gern genommen 5 h: Ei weniger gern, Wasser gern genomm.	Bauchwunde gut
0,289	0,910	„	mässig viel Tripelphosphat, wenig Epithelien, Fett, w. Bltk. u. Bilirubin	103	fest, gelbbraun	—	12 h Mittags: Nahm 177 g gehackten Pansen	1 h 15 alles erbrochen
0,333	0,982	„	ziemlich viel Tripelphosphat u. w. Bltk., w. Epithelien, Fett und Bilirubin	10	gelblich, breiig	—	Ei wird vorgesetzt, aber nicht genommen	8 3/4 h früh: Befinden leidlich 3 h und 6 h: Erbrechen
0,350	1,306	stark	ziemlich viel w. Bltk. u. Bilirubin, mässig viel Fett, Tripelphosphat und Bakterien	—	—	—	nur wenig Wasser genommen	4 h u. 6 1/2 h: Erbrechen
0,411	0,625	„	5 granulirte, gelbgefärbte Cylinder, sehr viel w. Bltk., mässig viel Bilirubin u. Bakterien, wenig Fett 22/8. post mortem. Viel w. Bltk., mässig viel Tripelphosphat, ziemlich viel Bilirubin	—	—	—	—	8 3/4 h früh: Tod.

gefärbt. Bei einem Hund, der fünf Tage nach der Operation starb, war dagegen das Herz und die übrige quergestreifte Muskulatur bis in die kleinsten Muskeln (Augenmuskeln, M. tensor tympani) hinein lehmartig verfärbt und mit stark gelb gefärbten Streifen und

Digitized by Google

Hund
Pinscher,
Operation: 12. VIII. 91.
Tod: 26. VIII. 91.

Mit dem Katheter wurden entleert			Spec. Gewicht	Reaction	Durch Drehung ermittelter Zuckergehalt in		Eiweiss	Aceton	Acetessigsäure	Ammoniakgehalt in	
Datum	Zeit	Harn in ccm			%	g				%	g
1891 12. VIII.	6 h Abs.	39	1025	sauer	0	0	0	0	0	—	—
	8 h Abs.	14	—	„	0	0	—	0	0	—	—
13. VIII.	11 h früh	64	1045	„	+ 2,8	1,79	—	0	0	—	—
14. VIII.	11 h früh	117	1050	„	+ 8,0	9,36	—	0	0	—	—
	6 h Abs.	57	1061,5	„	+ 7,3	4,16	—	Spur	0	—	—
15. VIII.	9 h früh	40	1056	„	+ 6,3	2,52	—	„	0	—	—
16. VIII.	„	223	1053	„	+ 5,2	11,60	—	„	0	0,177	0,395
17. VIII.	„	88	1055	„	+ 5,5	4,84	—	Spur ?	0	0,211	0,186
18. VIII.	„	294	1057	„	+ 6,0	17;64	schwch Opalescenz	Spur	0	0,228	0,670
19. VIII.	„	157	1046	„	+ 4,2	6,59	„	„	0	0,221	0,347
20. VIII.	„	165	1052,5	„	+ 4,6	7,59	Schimmer	„	?	0,262	0,432
21. VIII.	„	226	1044	„	+ 4,0	9,04	Opalescenz	„	?	0,170	0,384
22. VIII.	„	162	1053,5	„	+ 5,4	8,75	„	„	?	0,235	0,381
23. VIII.	„	142	1054,5	„	+ 5,6	7,95	gering. Niederschlag	„	?	0,241	0,342
24. VIII.	„	120	1053	„	+ 4,8	5,76	„	„	?	0,265	0,318
25. VIII.	„	72	1054	„	+ 5,0	3,60	„	„	?	0,279	0,201
26. VIII.	„	39	1035,5	„	0	0	„	„	0	0,179	0,070
					Reduction +						

Digitized by Google

XXIV.
Weibchen.
Anfangsgewicht: 7 600 g
Endgewicht: 4 570 g

Gallenfarbstoff	Mikroskopischer Befund des Harns	Faeces			Nahrung	Bemerkungen
		Menge	Beschaffenheit	Mikroskopisch. Befund		
—	—	—	—	—	Der Hund nahm etwas Milch	—
—	—	—	—	—		—
—	—	—	–	—	Wasser wird gern genommen	Thier lebh. KeinErbrch.
—	—	—	—	—	Bekommt nur Wasser	"
—	—	—	—	—		"
—	—	—	—	—		"
—	—	—	—	—		"
—	—	87 g	gelbbraun	—	Wasser wird reichlich u. gern genom.	"
schwch.	mässig viel Fett, wenig Epithelien, w. Bltk u Bakterien	—	—	—	10 h 20′: 1 Ei roh u. geschlagen, gern genommen. Wasser reichlich und gern. 5 h: 1 Ei, Wasser.	Bauchwde eitert etwas. Allgemeinbefind. gut KeinErbrch.
"	Derselbe Befund	—	—	—	1 h Nchm.: 1 Ei u. Was. g. gen. 5 h " 1 Ei	—
"	mässig viel Fett u. w. Bltk., wenig Bakterien	35 g	—	—	10¾ h früh: 2 h Nachm: 8¾ h Abds: je 2 Eier u. Wass. n. Belieb.	—
"	Derselbe Befund	134 g	breiig, gelbbraun	spärlich Fetttropfen	8¾ h früh: Wasser 12¼ h: 152 g gehacktes Rindspankreas und 2 rohe Eier	4¾ h Nchm. erbrochen
Spur	mässig viel Fett, wenig Epithelien, w. Bltk. und Bakterien	34 g	dünnbreiig	viel Stärke, spärlich Fetttropfen	7 h früh: etw. Wasser 10 h 40′: 2 Eier, 50 g Graubrod o. Rinde 4 h: 2 Eier, 50 g Brod nicht genommen	In der Ncht erbrochen. Es fand. sich noch Brodkrumen im Erbrochen. Bauchwde. zieml. gut
"	viel Fett, mässig viel w. Bltk, wenig Epithelien u. Bakterien	21 g	—	viel Fett, keine Stärke	9 h früh: etw. Wasser 1 h: 2 Eier 8½ h: etwas Wasser	Nicht erbrochen
"	ziemlich viel Fett, einige w. Bltk. und Bakterien	20 g	—	Derselbe Befund	9 h früh: 100 g Graubrod, 60 g Speck gemischt vorgesetzt. Davon nahm er 78 g	4 h u. 8½ h Abends erbrochen
"	ziemlich viel Fett, mässig viel Epithelien und w. Bltk., wenig Bakterien	64 g	—	Sehr viel Fett, bereits makroskop. geronnene talgige Massen wahrnehmbar, mässig viel Stärke	Milch wird angebot, aber nicht genomm.; nur etwas Wasser geleckt	7 h früh Erbrochenes vorgefund.
"	ziemlich viel Fett, mässig viel w. Bltk., 4 grobgranulirte mit Fetttröpfchen (?) besetzte Cylinder	26 g	blutig, eiterig. 2 h Nchm noch 2 dünnbreiige blutig. Stühle	mässig viel Fett	Nimmt nichts zu sich	Sehr matt.

Digitized by Google

Hund
Pudel,
Operation: 7. X. 91.
Tod: 16. X. 91.

Datum	24 std. Harnmenge in ccm	Spec. Gewicht	Reaction	Durch Drehung ermittelter Zuckergehalt in %	Durch Drehung ermittelter Zuckergehalt in g	Eiweiss	Aceton	Acetessigsäure	Gallenfarbstoff
1891 8. X.*	213	1045	stark sauer	— 3,6	—	mässige Opalescenz	0	0	schwache Reaktion
				starke Reduction					
9. X.*	305	1057,5	stark alkalisch	+ 5,6	17,08	„	0	?	„
10. X.*	315	1062	„	+ 8,0	25,20	schwache Opalescenz	0	?	0
11. X.	427	1059,5	„	+ 7,0	29,89	starke Opalescenz	0	Spur	0
12. X.	500	1050	„	+ 6,0	30,00	mässiger Niederschlag	?	?	0
13. X.	393	1051	„	+ 5,6	22,01	„	deutliche Reaktion	Spur	0
14. X.	298	1051	„	+ 5,6	16,69	sehr gering Niederschlag	„	0	sehr schwache Reaktion
15. X.	360	1040,5	„	+ 4,0	14,40	geringer Niederschlag	„	?	0
16. X.	34	1022	schwch. alkalisch	+ 1,6	0,54	starke Trübung	0	0	0

*) Am 8., 9. und 10. wurde der Harn mit dem Katheter, von da ab Morgens.

Punkten durchsetzt. Besonders hochgradig waren in vielen Fällen das Zwerchfell und die Augenmuskeln betroffen. Eine Prädilectionsstelle für Verfettung schien ferner in vielen Fällen der M. biceps brachii in seinem oberen Drittel oder in seiner oberen Hälfte zu sein. Der Muskel erschien in diesem Theile brüchig, entweder diffus gelb gefärbt oder mit breiten gelben Streifen durchsetzt. Die Verfettung in diesem Theil des Muskels war oft bei den Thieren bereits makroskopisch sichtbar, deren Muskeln im Uebrigen keine makroskopischen Veränderungen erkennen liessen.

Digitized by Google

XXXVIII.
Weibchen.
Anfangsgewicht: 13 800 g
Endgewicht: 9 650 g.

Mikroskopischer Befund des Harns	Faeces			Nahrung	Bemerkungen
	Menge in g	Beschaffenheit	Mikroskopisch. Befund		
Sehr viel Fett	0	—	—	0	Kein Erbrechen.
Viel Fett, etwas Tripelphosphat	0	—	—	0	Kein Erbrechen, Thier munter, Stichkanäle der Bauchhaut eiternd.
Ziemlich viel Fett u. Tripelphosphat	92 g	gelbbraun fest	Fett nicht nachzuweis	1/2 Liter Milch in 5 Portionen verabreicht	Befinden gut.
Viel Fett u. Tripelphosphat, einige Plattenepithelien	68 g	"	"	1 1/2 Liter Milch, 1 rohes Ei	Befinden gut.
Sehr viel Fett und Tripelphosphat, spärlich Plattenepithelien	83 g	"	"	1 3/4 Liter Milch 1 rohes Ei (Ei nicht gern genommen)	Stichkanäle stark eiternd, Anlegung 3 neuer Ligaturen, Thier matt.
Viel Fett, sehr viel Tripelphosphat	203 g	gelb breiig	"	1 Liter Milch	Zunehmende Mattigkeit.
Viel Fett, sehr viel Tripelphosphat, spärlich Plattenepithelien	72 g	"	"	1/2 Liter Milch, gehackt. Fleisch wird nicht genommen	Zunehmende Mattigkeit.
Sehr viel Fett, Tripelphosphat u. Bacterien	100 g	graubraun dünnflüssg.	Zahlreiche Fetttropf.	Milch wird ungern genommen, Brod verweigert	Beträchtliche Eiterung der Stichkanäle.
—	—	—	—	—	Morgens 8 h todt im Stall gefunden.

spontan entleert. Sammlung des Harns von 1/29 Uhr Morgens bis 1/29 Uhr

Die mikroskopische Untersuchung bestätigte und vervollständigte das makroskopische Bild.

Die Muskeln wurden sämmtlich frisch in 0,5%iger Kochsalzlösung unter nachherigem Zusatz verdünnter Essigsäure und in vielen Fällen nach Behandlung mit Osmiumsäure und in Controlpräparaten nach Härtung in Müller'scher Flüssigkeit und Alkohol untersucht. Die Osmiumsäure wandte ich an in Form der Marchischen Flüssigkeit, um etwaige fettige Degeneration der in den Muskeln verlaufenden Nervenfasern leichter erkennen zu können.

Digitized by Google

Hund
Windspiel
Operation: 10. III. 92
Tödtung: 25. III. 92

Datum	24stündige Harnmenge in Cc.*	Spec. Gewicht	Reaction	Durch Drehung ermittelter Zuckergehalt in		Eiweiss	Aceton	Acetessigsäure	Ammoniakgehalt in	
				%	g				%	g
11. III.	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—
12. III.	63	1056	sauer	+ 2,2	1,39	0	?	0	—	—
13. III.	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—
14. III.	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—
15. III.	221	1035,5	schwach sauer	+ 4,2	9,28	schwache Opalescenz	mässig stark	schwach	—	—
16. III.	317	1031	sauer	+ 3,64	11,54	0	,,	,,	—	—
17. III.	352	1034,5	sauer	+ 4,48	15,77	schwache Opalescenz	,,	,,	0,136	0,479
18. III.	562	1033	schwach alkalisch	+ 4,34	24,39	,,	,,	,,	0,109	0,613
19. III.	564	1029,5	alkalisch	+ 2,80	15,79	,,	,,	Spur	0,129	0,728
20. III.	437	1044	schwach alkalisch	+ 5,88	25,70	,,	,,	,,	0,129	0,564
21. III.	352	1048	alkalisch	+ 5,32	18,73	starke Opalescenz	,,	,,	0,102	0,359
22. III.	602	1042,5	alkalisch	+ 4,83	29,08	0	,,	,,	0,048	0,289
23. III.	550	1030,5	schwach alkalisch	+ 2,10	11,55	sehr geringer Niederschl.	,,	,,	0,095	0,523
24. III.	225	1033	sauer	+ 2,66	5,99	mässiger Niederschlag	Spur	0	0,129	0,290
25. III.	118	1029	amphoter	+ 1,62	1,91	geringer Niederschlag	Spur (?)	0	—	—
	90 (bei der Section in der Blase gefunden)		sauer	+ 0,50	0,45	,,	0	0	—	—

* Der spontan entleerte Harn wurde von 8 Uhr Morgens bis 8 Uhr

Digitized by Google

XXXXIII.
Männchen.
Anfangsgewicht: 7 375 g
Endgewicht: 4 200 g

Gallenfarbstoff	Mikroskopischer Befund des Harns	Faeces		Nahrung	Bemerkungen
		Beschaffenheit	Mikroskopischer Befund		
—	—	—	—	0	Kein Erbrechen
0	--	—	—	0	Thier sehr munter Kein Erbrechen
—	—	—	—	0	Bauchnähte theilweise eingerissen. Allgemeinbefinden gut
—	—	—	—	0	Allgemeinbefinden gut
0	—	—	—	500 ccm Milch, 2 rohe Eier	do.
0	—	gelbbraun fest	viel Stärke	800 ccm Milch, 2 rohe Eier, etwas Brod	Gewicht: 6 100 g
0	Viel Fett, etwas Sperma, vereinzelte Plattenepithelien	—	—	800 ccm Milch, 1 rohes Ei, etwas Fleisch	Rissstellen d Bauchwunde feucht; nicht eiternd. Thier wird zusehends matter Gewicht: 6 100 g
0	Viel Fett, einige Plattenepithelien	gelbbraun v. mittlerer Konsistenz	viel Stärke u. gut erhalteneMuskelfasern, wenig Fett	1 Liter Milch, 2 Eier, etwas rohes Rindfleisch	Stat. id.
0	,,	—	—	wenig Milch, 1 rohes Ei, etwas Fleisch	do.
—	,,	gelb, breiig	viel Fett und Stärke,	Fleisch, etwas Milch n. Brod	Decubitus am rechten Hüft- und Fussgelenk Corneae u. Linsen intact
—	,,	—	—	etwas Fleisch, Milch u Brod	Stad. id.
—	,,	—	—	do.	Gewicht: 5 150 g
—	Viel Fett, einige Plattenepithelien, etwas Tripelphosphat	gelb, breiig	ziemlich viel Muskelfasern	do.	Linke Conjunctiva ziemlich stark mit Eiter belegt
deutliche Reaction	—	—	—	etwas Milch	Reagirt kaum auf Anruf
,,	—	gelb, breiig	sehr viel Fett	0	Moribund. Tödtung durch Verbluten
,,	—	—	—	—	—

Morgens gesammelt.

Digitized by Google

Die Nieren wurden erst nach der Härtung untersucht.

An Osmiumsäurepräparaten erscheinen in den ausgesprochenen Fällen die geraden Kanälchen der Rinde weit über die Norm mit Fett gefüllt. Bei schwacher Vergrösserung scheinen manche gleichsam mit schwarzer Masse ausgegossen zu sein. Bei starker Vergrösserung findet man Fett im Epithel und im Lumen der Kanälchen. Kerne sind überhaupt nicht mehr sichtbar. Die geraden Kanälchen im äusseren Theile des Markes zeigen eine ähnliche, wenn auch nicht so starke Verfettung. An manchen Stellen sind auch hier keine Kerne mehr zu finden. Viele Kanälchen enthalten nach der Papille zu Fett in ihrem Lumen. Die gewundenen Kanälchen sind ebenfalls und zwar herdweise stärker verfettet. In Controlpräparaten normaler Hundenieren habe ich gerade diese Kanälchen entweder vollständig frei oder nur in sehr wenigen Präparaten mit spärlichen Tröpfchen erfüllt gefunden. Das sicherste Zeichen der Verfettung bieten daher gerade diese Kanälchen, die bereits drei Tage nach der Operation theilweise stark mit Fett gefüllt sein können. Kleine Tröpfchen finden sich ferner nicht selten im Kapselraum des Glomerulus.

Besondere Erwähnung verdient noch, dass einige grössere Gefässe, namentlich unter der Rinde, zahlreiche kleinere bis grosse Fetttropfen enthielten[1]). Die Endothelien der Gefässe waren nicht verfettet.

Das genauere Verhalten der Kerne wurde in einigen Fällen an Controlpräparaten studiert, die entweder direct in absolutem Alkohol gehärtet oder nach vorhergehender Härtung in Müller'scher Flüssigkeit mit Alkohol weiter behandelt und in Celloidin eingebettet wurden. Die mit sauerem Haematoxylin, Lithioncarmin, Safranin oder Vesuvin gefärbten Präparate zeigen in sämmtlichen, auch in den am stärksten verfetteten Kanälchen scharfe Kernfärbung. Die Epithelien lassen ebenfalls ausser den durch das extrahirte Fett entstandenen Lücken keine Veränderungen erkennen.

1) Ich benutze die Gelegenheit, bereits an dieser Stelle zu erwähnen, dass ich in verschiedenen grösseren Nierengefässen einer Diabetica, die im Coma gestorben war, ebenfalls grosse Mengen kleinerer und grösserer Fetttropfen gefunden habe.

Digitized by Google

Ausgesprochene entzündliche Erscheinungen an der Niere mit zahlreichen Cylindern, namentlich in den geraden Kanälchen, fanden sich nur in einem Falle im Anschluss an starke Cystitis.

Die quergestreifte Muskulatur des ganzen Körpers wurde bis in die kleinsten Muskeln hinein auf's Eingehendste mikroskopisch untersucht.

Um einen Anhalt zu haben über die Beschaffenheit der Muskeln vor der Zuckerausscheidung, wurden jedem Hunde unmittelbar nach der Operation kleine Muskelstückchen aus dem Vorder- und Hinterbeine oder während der Operation aus den Bauchmuskeln excidirt und frisch untersucht. Diese excidirten Stückchen zeigten zum Theil ein durchaus normales Verhalten, in einigen Fällen waren aber die Fasern theilweise diffus mit matten Körnchen besetzt, die gegen Essigsäure keine unerhebliche Resistenz zeigten. Fetttröpfchen, die sich schon durch ihren Glanz allein als solche kundgaben, fanden sich nie.

Fünf Tage nach der Operation hatte bei einem Hund (Nr. 28) die Verfettung bereits den höchsten Grad erreicht. Die Muskelfasern aus den verschiedensten Körperregionen waren streckenweise mit kleinen und grossen Fetttropfen so stark bedeckt, dass von Querstreifung überhaupt nichts mehr zu sehen war. In besonders hohem Grade war das Zwerchfell afficirt.

Osmiumsäurepräparate, Quer- und Längsschnitte bestätigten das Resultat der frischen Untersuchung.

Längsschnitte von Muskelstückchen, die in Müller'scher Flüssigkeit und Alkohol gehärtet wurden, zeigen vielfach deutlich matte Querstreifung, während die Kerne im Wesentlichen unverändert erscheinen.

Die bereits makroskopisch wahrnehmbaren gelben Flecken an der Herzmuskulatur und am M. biceps brachii boten insofern mikroskopisch noch Besonderheiten, als neben starker Verfettung die Fasern auf Strecken ein hyalines, in Osmiumsäurepräparaten hyalines, gelbes Aussehen darboten. Muskelfasern des M. biceps brachii zeigten ausserdem oft grosse Neigung zum Zerfall in die Quere. Theilweise war die contractile Substanz völlig geschwunden, und es

Digitized by Google

fanden sich nur noch schmale, mit Fetttröpfchen und Kernen erfüllte Schläuche.

Dafs an Nieren und quergestreiften Muskeln nach Totalexstirpation des Pankreas beim Hund solche Veränderungen vorkommen, steht ausser Zweifel. Es fragt sich nur, wie weit spielt die Totalexstirpation mit ihren directen Folgeerscheinungen hierbei eine Rolle und inwieweit sind die nebenhergehenden Complicationen hierfür anzuschuldigen.

Zu berücksichtigen waren als komplizirende Momente:

1. die Aethernarkose,
2. die Carenz,
3. entzündliche Prozesse (Peritonitis, Abscesse),

resp. die Combination von 1, 2 und 3.[1])

Um diese Fragen ihrer Lösung näher zu bringen, benutzte ich Nieren und Muskeln von 5 Hunden, bei denen diese drei Momente im Wesentlichen zur Geltung kamen.

In Tabelle II finden sich die Einzelheiten zusammengestellt.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass in den Fällen (I, II und III), wo vorzugsweise neben der Aethernarkose die Carenz in Betracht kommt, 6, 7 und 11 Tage nach der Operation im Allgemeinen nur albuminoide Trübung oder spärliche, staubförmige Verfettung der Muskelfasern entsteht, dass nach 6 Tagen das Verhalten der Nieren ein ganz normales ist, die ersten Anzeichen der Verfettung erst nach 7 Tagen auftreten. In den Fällen aber, wo neben Aethernarkose und Carenz grössere Eiterungen bestanden, zeigen die quergestreiften Muskelzellen erst 11 Tage nach der Operation das ausgesprochene Bild der Verfettung und die Nieren lassen sowohl in den geraden wie in den gewundenen Kanälchen nur eine sehr mässige Verfettung erkennen.

Das Wesentliche der Veränderungen in Muskeln und Nieren nach Totalexstirpation des Pankreas besteht aber darin, dass sie bereits 3 Tage nach der Operation auftreten und schon nach 5 Tagen den höchsten Grad erreichen können. Darnach könnte man geneigt sein, anzunehmen, dass die Totalexstirpation mit ihren directen Folge-

1) Die Einwirkung von Antiseptica kommt nicht in Betracht, da bei der Operation ausgekochtes destillirtes Wasser gebraucht wurde.

Digitized by Google

erscheinungen von wesentlicher Bedeutung für das Zustandekommen dieser Veränderungen sei. Weil aber gerade nach Totalexstirpation des Pankreas Eiterungen sich oft in sehr ausgedehntem Maasse entwickeln, möchte ich diese Frage doch noch nicht als gelöst betrachten.

Die Fettbestimmungen, welche von Leber und Muskeln in einigen Fällen ausgeführt wurden, sind aus Tabelle III ersichtlich. Der Fettgehalt ist auf die frische Substanz berechnet.

Tabelle III.

Fettbestimmungen.

No. des Versuches	Lebensdauer des Hundes in Tagen	Leber			Herz			Zwerchfell Fettgehalt in %	Körpermuskeln Fettgehalt in %
		Gesammtgewicht d. Leber in g	Fettgehalt in %	Fettgehalt in g	Gewicht d. ganzen Herz. in g	Fettgehalt in %	Fettgehalt in g		
XXIV	14	—	40,28	—	—	7,77	—	—	8,32
XXVIII	5	—	11,31	—	—	5,55	—	4,68	5,43
XXXVIII	8	435	30,81	134,02	102,50	9,58	9,82	12,06	8,23
XXXXIII	15	205	18,79	38,52	—	—	—	—	—

An den glatten Muskelzellen (Magen, Darm) waren in Osmiumsäurepräparaten keine deutlichen Verfettungserscheinungen nachweisbar.

In Osmiumsäurepräparaten der Leber erwiesen sich die Zellen meist so stark mit schwarzen Tropfen erfüllt, dass die Kerne überhaupt nicht mehr sichtbar waren.

Schnitte durch Magen, Duodenum und Parotis zeigen nach voraufgehender Osmiumsäurehärtung oft zahlreiche intensiv schwarz gefärbte Tropfen in ihren Drüsenzellen. Ich möchte aber diese Erscheinung nicht ohne weiteres als Verfettung der Drüsenzellen auffassen, da bekanntlich normaliter schon Körnchen darin vorkommen, die sich in Osmiumsäure schwarz färben.

Die in einigen Fällen theils frisch, theils nach Behandlung mit Marchi'scher Flüssigkeit untersuchten N. vagi und ischiadici erwiesen sich intakt.

Medulla oblongata und Rückenmark von Hund XXIV, XXVIII und XXXXIII wurden nach Härtung in Marchi'scher Lösung

Digitized by Google

Tabel

Nummer des Versuches	Alter des Thieres	Bezeichnung der Operation	Dauer der Aethernarkose	Tag der Operation	Tag des Todes	Zeit zwischen Operation und Tod	Anfangsgewicht in g	Endgewicht in g	Ursache des Todes
I	2 Jahre	Magenfistel	2 Stunden	10. XI. 91	18. XI. 91	8 Tage	—	—	Inanition
II	1½ Jahre	Magenfistel	1½ Stunde	11. XI. 91	17. XI. 91	6 Tage	—	—	Inanition
III	3 Jahre	Exstirpation der Portio gastrolienalis u. d. Schwanzendes vom Pankreas	1 Stunde	19. III. 92	30. III. 92	11 Tage	7800	6700	Inanition und Sepsis
IV	3—4 Jahre	Exstirpation des Schwanzendes vom Pankreas u. Implantation i. eine Hauttasche des rechten Thoraxwand	¾ Stunde	29. III. 92	8. IV. 92	11 Tage	13500	10770	Sepsis und Inanition
V	2—3 Jahre	Exstirpation des Schwanzendes vom Pankreas und Implantation in eine Hauttasche der rechten Thoraxwand	¾ Stunde	1. IV. 92	8. IV. 92	7 Tage	10500	7700	Sepsis und Inanition

Digitized by Google

1e II.

Sectionsbefund						
Allgemeiner Befund	Makroskopischer Befund an			Mikroskopischer Befund an		
	Leber	Nieren	quergestreifter Muskulatur	Leber	Nieren	quergestreifter Muskulatur
In der Umgebung der Fistel, namentlich nach unten zu, mässiger eiteriger Belag. Untere Parthie des rechten Leberlappens mit gelbgrauen Flecken bedeckt u. mit dem Magen verklebt. Peritoneum intakt.	von hellrothbrauner Farbe. Rechter Lappen mehr gelb gefärbt	Gerade Kanälchen in der Rinde von deutlich grauweisser Farbe	schlaff und trocken, kein Zeichen der Verfettung. Nur der M. biceps humeri in seinem oberen Drittel von dicken gelben Streifen durchsetzt	Zellen nicht abnorm fettreich	Gerade Kanälchen etwas mehr Fett enthaltend als in der Norm. Spärliche Kanälchen der Marksubstanz u. wenig gewundene Kanälchen mit spärlichen Fetttropfen	Fast durchweg albuminoide Trübung, spärlich Fasern staubförmig verfettet. Theilweise matte Querstreifung. M. biceps im oberen Drittel sehr stark verfettet
In der Umgebung der Fistel geringe Eiterung. Geringe Peritonitis.	von braunrother Farbe, ohne Zeichen der Verfettg.	Gerade Kanälchen der Rinde von normalgrauweisser Farbe	schlaff u. trocken. Keine Zeichen der Verfettg.	Zellen enthalten wenig Fett	Die geraden Kanälchen in der Rinde enthalten nicht mehr Fett als in der Norm.	Diffuse albuminoide Trübung, keine Verfettung
Stichkanäle der Muskelnähte leicht mit Eiter belegt. Der untere Abschnitt der Pars duodenalis mit dem Peritoneum parietale der rechten Bauchwand verklebt. Nach der Ablösung erscheint im Pankreas eine halbzeigefingerlange u. dicke mit Eiter gefüllte Höhle.	von hellrothbrauner Farbe. Schnittfläche ziemlich fettreich	Normale grauweisse Streifen in der Rinde	matt und schlaff. Wand des linken Ventrikels von wenigen hirsekorngrossen gelben Punkten durchsetzt. M. biceps humeri in seiner oberen Hälfte lehmfarben, ebenso der Zungengrund	Zellen ziemlich fettreich	Die geraden Kanälchen der Rinde enthalten nicht mehr Fett als in der Norm. Wenige gewundene Kanälchen mit spärlichen Fetttropfen	Diffuse matte Trübung, sehr spärlich feine Fetttröpfchen. Querstreifung fast überall deutlich. Die betreffenden Stellen am Herzen, der M. biceps in der oberen Hälfte u. der Zungengrund stark verfettet
Grosser Abscess auf der recht. Seite vom Thorax u. Bauch von Handbreite. Unterhautzellgewebe überall nekrotisch. Peritoneum intact. Herzbeutel gespannt, mit trüber flockiger Flüssigkeit erfüllt. Parietales Blatt des Pericards mit kleinen Flocken bedeckt.	von dunkelrothbrauner Farbe	Normale grauweisse Streifen in der Rinde	mattgraugelb gefärbt. Muskulatur der Vorhöfe, die obere Hälfte der M. biceps humeri von lehmartigem Aussehen	Zellen auffallend fettarm	Geringe Zunahme des Fettgehaltes in den geraden und gewundenen Kanälchen der Rinde	Diffuse albuminoide Trübung mit ziemlich vielen staubförmig u. grobkörnig verfetteten Fasern. Ausgesprochene starke Verfettung an der Wand der Vorhöfe und in der oberen Hälfte des M. biceps humeri
Breiter Abscess auf der rechten Thoraxseite. Grosse Senkungsabscesse auf beiden Seiten des Bauches.	von rothbrauner Farbe	Normale grauweisse Streifen in der Rinde	matte Färbung; nur die Zunge auf dem Querschnitt von lehmartiger Beschaffenheit	Zellen auffallend fettarm	derselbe Befund	Diffuse albuminoide Trübung, spärlich staubförmig verfettete Fasern. Starke Verfettung nur an der Zunge.

Digitized by Google

untersucht. Weder an den Ganglienzellen noch an den Nervenfasern waren Veränderungen wahrzunehmen.

Partialexstirpationen.

Fünf Hunden wurde das Pankreas partiell exstirpirt. Die Theile welche zurückbleiben sollten, wurden vor ihrer Versenkung in die Bauchhöhle durch dicke Seide abgeschnürt.

Ueber die Einzelheiten gibt Tabelle IV Aufschluss.

Tabelle IV.

No. des Versuches im Protokoll	Tag der Operation	Dauer der Beobachtung	Anfangsgewicht in g	Endgewicht in g	Welcher Theil blieb in der Bauchhöhle zurück?	Länge und Gewicht des exstirpirten Stückes	Länge des zurückgebliebenen Stückes
V	9. VI. 91	25 Tage	11070	6075	Das frei im Mesenterium gelegene Ende der Portio duodenalis	30 cm lang 29,5 g schwer	5 cm
VI	10. VI. 91	9 Tage	9070	—	Derselbe Theil	24 cm lang 33,5 g sch.	4 cm
XXXX	4. I. 92	lebt noch	5020	—	Der an der Milz gelegene Theil der Portio gastrolienalis	15,0 g schwer	ca. 3 cm
XXXXV	19. III. 92	11 Tage	7080	6070	Der am Duodenum gelegene Theil der Portio duodenalis	—	—
XXXXVI[1]	6. IV. 92	lebt noch	12010	—	Das freie im Mesenterium gelegene Ende der Portio duodenalis. Die grosse an der Spitze liegende Arterie und Vene wurden unterbunden	28 cm lang 24 g schwer	ca. 3 cm

1) Dieser Hund ist inzwischen am 17. VIII. 1892, also über vier Monate nach der Operation diabetisch geworden. Der Diabetes schwerer Form hielt an bis zu dem am 15. X. erfolgten Tode. Das Thier schied in den ersten Wochen bei absoluter Fleischdiät pro Tag im Mittel 40,0 g Zucker aus. Ueber die Versuche, welche angestellt wurden, um über das Verhalten der Zuckerausscheidung nach

Digitized by Google

Hunde, bei denen durch die Operation die Zufuhr von Pankreassaft zum Darm abgeschnitten war, zeigten abnorme Gefrässigkeit. Die Thiere verschlangen oft ihre eigenen Fäces, worin übrigens unverdautes Futter (Stärke, Muskelfasern) in abnormer Menge nachzuweisen war. Trotz guter Fütterung nahm das Körpergewicht ab.

Der Harn von Hund V, VI und XXXXV wurde nach der Operation während der ganzen Beobachtungsdauer täglich auf Zucker polarimetrisch und nach Trommer geprüft. Es konnte nie Zucker nachgewiesen werden. Aceton und Acetessigsäure waren auch nicht in Spuren zu finden.

Ueber Hund XXXX, der jetzt schon acht Monate und über Hund XXXXVI, der vier Monate beobachtet ist, behalte ich mir genaue Mittheilungen in einer späteren Arbeit vor.

Der Muskelbefund bei Hunden, die durch Totalexstirpation des Pankreas künstlich diabetisch gemacht wurden, veranlasst mich an dieser Stelle den Befund mitzutheilen, welchen ich an der Muskulatur einer an Diabetes gestorbenen Frau zu beobachten Gelegenheit hatte. Es handelt sich um eine 57 Jahre alte Frau. Die Diagnose auf Diabetes war im October 1891 gestellt worden, bereits am 21. Januar 1892 trat der Tod im Coma ein.

Section zwei Stunden post mortem. Körpermuskeln schlaff von mattem Aussehen. Herz schlaff von mattgelber Farbe. Papillarmuskeln gesprenkelt.

Mikroskopischer Befund der Muskeln.

Die Muskeln wurden zunächst frisch in 0,5 %iger Kochsalzlösung mit nachherigem Zusatz verdünnter Essigsäure untersucht. Die Resultate finden sich in Folgendem zusammengestellt.

Herz: Sämmtliche Fasern mit mittelgrossen Fetttropfen bedeckt, Querstreifung theilweise matt.

Muskulatur des Oberarmes: Zahlreiche, meist stark- und feinkörnig verfettete Fasern.

Einfuhr verschiedener Kohlehydrate Aufschluss zu gewinnen, werde ich in einer weiteren Mittheilung ausführlich berichten. Hervorgehoben sei hier nur noch, dass Verfettungen sowohl in der Leber wie in den Nieren und der quergestreiften Muskulatur vermisst wurden.

Digitized by Google

Zwerchfell: Ziemlich viele stark feinkörnig verfettete Fasern.

Bauchmuskulatur: Spärlich verfettete Fasern, einige mit matter Querstreifung.

M. psoas: Zahlreiche, mit feinen und grossen Fetttropfen besetzte Fasern, bei vielen matte oder geschwundene Querstreifung.

M. quadriceps cruris: Ziemlich viel fein- bis grobkörnig verfettete Fasern.

M. gastrocnemius: Ziemlich reichlich fein- und grobkörnig verfettete Fasern.

Stückchen der angeführten Muskeln, die mit Marchi'scher Lösung behandelt wurden, bestätigen das Resultat der frischen Untersuchung

Die Kerne liessen an Muskeln, nach Härtung in Müller'scher Flüssigkeit und Anwendung der verschiedensten Farbstoffe keine Veränderungen erkennen.

Digitized by Google

Zur Frage nach der Bedeutung des Asparagins als Nahrungsstoff.

Von

Dr. **S. Gabriel.**

(Mittheilung aus dem thierchemischen Institut der Universität Breslau.)

Im X. Bande dieser Zeitschrift S. 492 theilt G. Politis seine Versuche „über die Bedeutung des Asparagins als Nahrungsstoff" mit, welche bereits im Jahre 1883 ausgeführt und in demselben Jahre von C. Voit in der Münchener Akademie der Wissenschaften einer kurzen Besprechung unterzogen worden sind.

Politis füttert weisse Ratten mit vier verschiedenen Nährstoffmischungen von nachstehender Zusammensetzung:

	I	II	III	IV
Fett	36,6	30,9	29,3	25,4
Stärke	36,6	30,9	29,3	25,4
Fleischextrakt . .	26,8	22,7	21,5	18,6
Fleischmehl . . .	—	—	19,9	17,2
Asparagin	—	15,5	—	13,4

Die Quantität des aufgenommenen Futters, sowie die dabei beobachtete Körpergewichts-Zunahme bezw.-Abnahme liefern Politis die Kriterien zur Beurtheilung des Asparagins als Nahrungsstoff.

Gegen diese Methode als solche lässt sich gewiss nicht das Geringste einwenden; wohl aber gibt die Art und Weise, wie Politis die auf dem eben gekennzeichneten Wege ermittelten Thatsachen verwerthet, zu schweren Bedenken Anlass.

Bei der Fütterung mit Mischung I und II stellte sich nämlich heraus, dass dieselben gleichwerthig sind: die Thiere gingen bei gleicher Futteraufnahme in derselben Zeit zu Grunde. Ueber den Verlauf des Versuchs in den ersten 18 Tagen, in welcher Zeit die

Digitized by Google

Thiere regere Fresslust zeigten als später, geben folgende Tabellen Aufschluss:

Mischung I.

Ratte	4	zeigte	in	18	Tagen	bei	127 g	Futteraufnahme	23 %	Gewichtsverlust
„	5	„	„	18	„	„	108 g	„	26 %	„
„	8	„	„	18	„	„	96 g	„	21 %	„
„	6	„	„	18	„	„	110 g	„	26 %	„
Mittel			in	18	Tagen	bei	110 g	Futteraufnahme	24 %	Gewichtsverlust.

Mischung II.

Ratte	1	zeigte	in	18	Tagen	bei	108 g	Futteraufnahme	27 %	Gewichtsverlust
„	2	„	„	18	„	„	117 g	„	27 %	„
„	7	„	„	18	„	„	92 g	„	23 %	„
„	3	„	„	18	„	„	121 g	„	28 %	„
Mittel			in	18	Tagen	bei	109 g	Futteraufnahme	26 %	Gewichtsverlust.

„Nach diesen Versuchen“ — meint Politis — „bestehen nur geringfügige, zufällige Unterschiede zwischen den Ergebnissen der Fütterung mit Fett und Kohlehydraten ohne und mit Zusatz von Asparagin. Würde das Asparagin in den gegebenen Mengen eine irgendwie in Betracht kommende eiweisssparende Wirkung bei den Ratten ausgeübt haben, oder eine wesentliche Bedeutung für die Ernährung besitzen, dann hätten die Ratten der Versuchsreihe II länger am Leben bleiben müssen, als die der Versuchsreihe I.“

Dieser Schluss ist nicht zutreffend; es handelt sich gar nicht um einen Zusatz von Asparagin zu einem eiweissfreien Futter, sondern um einen theilweisen Ersatz des eiweissfreien Futters durch Asparagin. Politis' Versuche zeigen, dass ein erheblicher Theil (15,5 %) der Mischung I durch Asparagin ersetzt werden konnte, ohne dass sich der Nähreffect änderte. Daraus folgt aber keineswegs die Bedeutungslosigkeit des Asparagins für die Ernährung; vielmehr könnten wir mit grösserem Rechte schliessen, dass das Asparagin unter den von Politis eingehaltenen Bedingungen dem Fett und der Stärke äquivalent ist. Letzterer Schluss muss wenigstens so lange aufrecht erhalten werden, bis nachgewiesen ist, dass die Thiere auch nicht schneller zu Grunde gegangen wären, wenn man ihnen 15,5 % des Futters ohne jeden Ersatz einfach entzogen hätte, wenn sie also in 18 Tagen statt 110 g nur 93 g gefressen hätten.

Digitized by Google

Betrachten wir ferner die Beobachtungen, welche Politis bei der Fütterung mit Mischung III und IV gemacht hat, so gestalten sich die Verhältnisse bei Thier 6 wie folgt: Die Ratte erhielt zunächst Mischung I und verlor dabei, wie bereits erwähnt, 26 % ihres Körpergewichts. Als sie hierauf Mischung III erhielt, erholte sie sich langsam und erlangte bei einer täglichen Futteraufnahme von 5,9 g in 67 Tagen ihr ursprüngliches Gewicht (144 g) fast wieder. Hierauf wurde dem Thiere Mischung IV verabreicht; es consumirte davon 7,7 g pro Tag und erhielt sich auf seinem Körperbestande.

Vergegenwärtigen wir uns nun die Nährstoffmengen, welche Ratte 6 bei der Fütterung mit Mischung III und IV täglich aufgenommen hat, so gelangen wir zu folgenden Zahlen:

	III	IV
Fett	1,729 g	1,956 g
Stärke	1,729 g	1,956 g
Fleischextrakt . .	1,269 g	1,432 g
Fleischmehl . . .	1,174 g	1,324 g
Asparagin . . .	—	1,032 g
Summe	5,90 g	7,70 g

Wir ersehen aus denselben, dass — ganz abgesehen vom Asparagin — die Summe der Nährstoffe bei Futtermischung IV grösser ist, als bei Mischung III, dass also das Thier bei der Fütterung mit Mischung IV nicht nur ein Plus von Asparagin, sondern auch ein solches von Fleischmehl, Fett und Stärke verzehrt hat. Wenn es trotzdem nicht mehr an Gewicht zugenommen hat, so liegt das offenbar daran, dass es sich bereits in sehr gutem Körperzustande befand, an welchem der Zusatz von Asparagin ebensowenig ändern konnte, wie derjenige von Fleischmehl, Fett und Stärke.

Die Versuche von Politis sind daher einestheils überhaupt nicht geeignet, etwas über die Bedeutung des Asparagins als Nahrungsstoff auszusagen, anderntheils sprechen sie auch bei den omnivoren Ratten eher zu Gunsten als zu Ungunsten des Asparagins.

Ich habe auf Veranlassung des Herrn Prof. Weiske in den Jahren 1890 und 1891 in ähnlicher Weise wie Politis längere Zeit

Digitized by Google

mit weissen Ratten operirt und dabei die Erfahrung gemacht, dass es recht schwer hält, mit diesen Thieren vergleichbare Resultate zu erhalten. Insbesondere ist es die Verschiedenheit im Futterconsum, welche das Gelingen der Versuche oft in Frage stellt. Denn selbst wenn man es mit Thieren von möglichst gleichem Körpergewicht oder mit denselben Thieren zu verschiedenen Zeiten zu thun hat, muss man darauf gefasst sein, dass sie recht verschiedene Futterquantitäten verzehren und damit den beabsichtigten Parallelismus der Versuche zu nichte machen. Ich möchte daher im Nachfolgenden nur denjenigen Versuchen einige Worte widmen, welche von derartigen Fehlern möglichst frei sind und ausserdem wegen ihrer Analogie mit den Politis'schen Versuchen Interesse beanspruchen.

Die Futtermischungen, deren ich mich bediente, hatten nachstehende procentische Zusammensetzung:

	1	2	3	4	5	6
Kartoffelstärke . .	75,0	61,5	61,5	—	—	—
Entharztes Holzmehl	11,2	11,2	11,2	—	—	—
Rohrzucker . . .	11,2	11,2	11,2	—	—	—
Roggenmehl . . .	—	—	—	75,0	75,0	85,7
Heuasche	1,0	1,0	1,0	—	—	—
Körnerasche . . .	0,6	0,6	0,6	—	—	—
Kochsalz	1,0	1,0	1,0	—	—	—
Fleischmehl . . .	—	—	—	25,0	12,5	14,3
Fibrin	—	—	13,5	—	—	—
Asparagin	—	13,5	—	—	12,5	—

Ratte A erhielt vom 6. November bis 19. December 1890 Mischung 2, Ratte B in derselben Zeit Mischung 1. Der Futterconsum von Ratte A betrug im Ganzen 538 g oder pro Tag 12,81 g; derjenige von Ratte B insgesammt 599 g, d. h. pro Tag 14,26 g. Die täglich vorgenommenen Wägungen der Thiere ergaben Folgendes:

(Siehe Tabelle auf Seite 119.)

Demnach können wir constatiren:

Ratte A, 262 g schwer, verzehrte in 42 Tagen 538 g der Mischung 2 und verlor dabei 106,5 g = 40,7 % an Gewicht

Ratte B, 255 g schwer, verzehrte in 42 Tagen 599 g der Mischung 1 und verlor dabei 102,0 g = 40,0 % an Gewicht.

Digitized by Google

Ratte A Mischung 2				Ratte B Mischung 1			
Datum	Körpergewicht	Datum	Körpergewicht	Datum	Körpergewicht	Datum	Körpergewicht
	g		g		g		g
6. XI.	262	28. XI.	184,5	6. XI.	255	28. XI.	197
7. „	261,5	29. „	187	7. „	258	29. „	193,5
8. „	259,0	30. „	187	8. „	252	30. „	192
9. „	250	1. XII.	185	9. „	246	1. XII.	188
10. „	248	2. „	181	10. „	245	2. „	187
11. „	240	3. „	182	11. „	238	3. „	189
12. „	235	4. „	179	12. „	234	4. „	186
13. „	233	5. „	177,5	13. „	235	5. „	182
14. „	224	6. „	178,5	14. „	228	6. „	181,5
15. „	223	7. „	172	15. „	224	7. „	179
16. „	223	8. „	172	16. „	219	8. „	177,5
17. „	215	9. „	168,5	17. „	212	9. „	177
18. „	214	10. „	167	18. „	214	10. „	174
19. „	211	11. „	167	19. „	212,5	11. „	172,5
20. „	211	12. „	163	20. „	209	12. „	168
21. „	206	13. „	167	21. „	112	13. „	167,5
22. „	202,5	14. „	162	22. „	208	14. „	163
23. „	200	15. „	163	23. „	210	15. „	161
24. „	195	16. „	157,5	24. „	198,5	16. „	159,5
25. „	197	17. „	156	25. „	205	17. „	158
26. „	191	18. „	155,5	26. „	201	18. „	153
27. „	189			27. „	196		

Aus diesen Zahlen geht hervor, dass die beiden Mischungen 1 und 2 etwa denselben Nähreffect ausgeübt haben: Die beiden Thiere nehmen bei annähernd gleicher Futteraufnahme gleichmässig an Gewicht ab. Das Asparagin ist also im Stande gewesen, einen Theil der Nährstoffe von Mischung 1 vollwerthig zu vertreten. Wollten wir dem Asparagin jegliche Bedeutung als Nährstoff absprechen, so würden wir zu der Annahme gezwungen sein, dass Ratte A auch nicht schneller an Gewicht abgenommen hätte, wenn sie statt 538 g der Mischung 2 nur 465,4 g der Mischung 1 verzehrt hätte. Leider war es nicht möglich, über den Werth dieser Annahme das Experiment entscheiden zu lassen, da es nur selten gelingt, die Thiere zu einem bestimmten Futterconsum zu zwingen.

Wir haben hier zwei verschiedene Thiere miteinander verglichen, ein Verfahren, welches nicht ganz einwandsfrei ist, weil die Individualität bei der Futterverwerthung bekanntlich eine nicht zu unterschätzende Rolle spielt. Um einen etwa hierdurch bedingten

Digitized by Google

Fehler zu eliminiren, habe ich die beiden Thiere mit Milch und Semmel wieder aufgefüttert und den Versuch umgekehrt, so dass jetzt Ratte A Mischung 1 und Ratte B Mischung 2 erhielt. Ratte A verzehrte vom 7. Januar bis 6. Februar 1891 415 g oder pro Tag 13,8 g, Ratte B. frass in derselben Zeit 381 g oder täglich 12,4 g. Die Gewichtsabnahme der Thiere ist folgende:

Ratte A Mischung 1				Ratte B Mischung 2			
Datum	Körpergewicht	Datum	Körpergewicht	Datum	Körpergewicht	Datum	Körpergewicht
	g		g		g		g
7. I.	248,5	22. I.	204	7. I.	225	22. I.	188
8. „	249	23. „	203,5	8. „	231	23. „	182
9. „	245	24. „	203	9. „	228	24. „	180,5
10. „	236	25. „	202	10. „	223	25. „	178
11. „	233	26. „	204	11. „	218	26. „	173
12. „	231	27. „	198	12. „	215	27. „	170
13. „	226	28. „	203	13. „	209	28. „	170
14. „	223	29. „	199	14. „	210	29. „	171
15. „	220,5	30. „	198	15. „	207	30. „	167
16. „	219	31. „	198	16. „	205	31. „	166
17. „	217	1. II.	195	17. „	203	1. II.	164
18. „	216	2. „	189	18. „	199	2. „	161
19. „	212	3. „	185	19. „	197	3. „	152,5
20. „	207	4. „	183	20. „	192	4. „	152
21. „	206	5. „	181,5	21. „	189,5	5. „	151,5

Vergleichen wir nun das Resultat dieses Versuches mit dem Verlauf der ersten dreissig Tage des früheren, so ergiebt sich Folgendes:

Ratte A

verzehrte in 30 Tagen 415 g der Mischung 1 u. verlor dabei 67,0 g = 26,2% an Gew.
„ „ 30 „ 384,3 g „ „ 2 „ „ „ 83,5 g = 31,8% „ „

Ratte B

verzehrte in 30 Tagen 427,8 g der Mischung 1 u. verlor dabei 73,5 g = 28,8% an Gew.
„ „ 30 „ 381 g „ „ 2 „ „ „ 73,5 g = 32,7% „ „

Wenn man berücksichtigt, dass beide Thiere von der asparaginhaltigen Mischung 2 etwas weniger gefressen haben, als von der eiweissfreien Mischung 1, so wird man der kleinen Differenz in der Gewichtsabnahme wohl kaum eine erhebliche Bedeutung beimessen können, sondern das Resultat des vorliegenden Versuchs als eine Bestätigung des früheren auffassen müssen.

Digitized by Google

Mit Ratte B experimentierte ich ausserdem in folgender Weise: Das Thier wurde so lange mit Milch und Semmel ernährt, bis es nicht mehr schnell an Gewicht zunahm. Hierauf erhielt es zehn Tage lang Mischung 1 und zwar pro Tag 9 g. In derselben Art wurde das Thier noch zweimal aufgefüttert, um hieran einmal die Verabreichung von Mischung 2, das andere Mal von Mischung 3 anzuschliessen. Die dabei beobachtete Gewichtsabnahme ist aus folgender Tabelle ersichtlich:

Gewichtsabnahme der Ratte B
in 10 Tagen bei täglicher Verabreichung von 9 g der Mischung.

1		2		3	
Datum	Körpergewicht	Datum	Körpergewicht	Datum	Körpergewicht
	g		g		g
4. V.	240	4. VI.	235	9. VII.	227
5. „	237	5. „	230	10. „	229
6. „	233	6. „	223,5	11. „	225
7. „	230	7. „	219,5	12. „	220
8. „	224	8. „	215	13. „	222
9. „	216	9. „	209	14. „	217
10. „	213	10. „	209	15. „	215
11. „	210	11. „	206,5	16. „	209
12. „	206	12. „	203	17. „	209
13. „	199	13. „	198,5	18. „	205
14. „	197	14. „	196	19. „	205
Gewichtsverlust	43 = 17,9 %	Gewichtsverlust	39 = 16,6 %	Gewichtsverlust	22 = 9,7 %

Diese drei Versuche sind zwar nur von sehr kurzer Dauer, genügen aber in Bezug auf Vergleichbarkeit auch strengen Anforderungen. Sie beziehen sich sämmtlich auf dasselbe Thier; letzteres befand sich beim Beginn der Versuche stets in sehr annähernd demselben Körperzustande und verzehrte genau gleiche Quantitäten von Futter.

Wir erkennen auch hier, dass die Mischungen 1 und 2 gleichwertig sind, während die fibrinhaltige Mischung 3 naturgemäss eine viel günstigere Wirkung ausübt.

Während wir bisher fast ausschliesslich mit eiweissfreien Mischungen operirt haben, sollte eine dritte Ratte C dazu dienen, die Wirkung des Asparagins bei Gegenwart von Eiweiss zu ermitteln. Zu diesem Zwecke suchte ich zunächst auszuprobieren, welche

Digitized by Google

Quantität der Mischung 4 genügt, um das 275 g schwere Thier auf seinem Körperbestande zu erhalten. Es stellte sich heraus, dass eine tägliche Ration von 15 g gerade hinreichte, um jeden Gewichtsverlust des Körpers zu verhüten. Demgemäss erhielt die Ratte vom 12. bis 24. October 1891 pro Tag 15 g der Mischung 4, vom 24. October bis 13. November 15 g der Mischung 5 und vom 25. November bis 3. Dezember 13 g der Mischung 6[1]). Das Körpergewicht des Thieres war in dieser Zeit folgendes.

Körpergewicht der Ratte C bei täglicher Verabreichung von

15 g der Mischung 4		15 g der Mischung 5		13 g der Mischung 6	
Datum	Körpergewicht	Datum	Körpergewicht	Datum	Körpergewicht
	g		g		g
9. X.	276	24. X.	272	13. XI.	259
10. „	276	25. „	273	14. „	260
11. „	276	26. „	274	15. „	255
12. „	275	27. „	273	16. „	257
13. „	279	28. „	272	17. „	256
14. „	275	29. „	268	18. „	257
15. „	273	30. „	271	19. „	257,5
16. „	274	31. „	271	20. „	256
17. „	274	1. XI.	268	21. „	253
18. „	275	2. „	263	22. „	251
19. „	275	3. „	265	23. „	252
20. „	273,5	4. „	267	24. „	251
21. „	272	5. „	267	25. „	252
22. „	271	6. „	265	26. „	249
23. „	275	7. „	263	27. „	249,5
		8. „	263	28. „	252
		9. „	261	29. „	249
		10. „	259	30. „	248
		11. „	260	1. XII.	248
		12. „	259	2. „	247
		Gewichtsverlust in 20 Tagen	16 = 5,8 %	Gewichtsverlust in 20 Tagen	12 = 4,6 %

Während sich die Ratte mit 15 g der Normalmischung 4 im Körpergleichgewicht erhalten kann, nimmt sie in der Zeit vom 24. October bis 13. November, wo die Hälfte des Fleischmehls durch Asparagin ersetzt wurde, langsam an Gewicht ab. Als ferner vom 13. November ab das

1) 13 g der Mischung 6 enthalten gerade soviel Roggenmehl und Fleischmehl, wie 15 g der Mischung 5.

Digitized by Google

Asparagin ganz fortgelassen wurde, trug dies zur Beschleunigung der Gewichtsabnahme nichts bei. — Daraus folgt, dass das Asparagin für die Ernährung der Ratte C unter den hier eingehaltenen Bedingungen keine Bedeutung besitzt. Es bietet nicht nur keinen Ersatz für einen Theil des Fleischmehls, sondern erscheint als indifferenter Körper, dessen Gegenwart oder Abwesenheit sich durch nichts bemerkbar macht.

Ich habe diesen Versuch theilweise wiederholt, indem ich Ratte C so lange mit Milch und Semmel fütterte, bis sie ihr Anfangsgewicht (273 g) wieder erreicht hatte, und nun Mischung 6 verabreichte. Sie frass davon 12,5 g pro Tag, also 0,5 g weniger als früher, und zeigte dabei folgende Gewichtsabnahme:

Körpergewicht der Ratte C
bei täglicher Verabreichung von 12,5 g der Mischung 6.

Datum	Körpergewicht	Datum	Körpergewicht
	g		g
28. XII. 1891	269	7. I.	266,5
29. „	270	8. „	265
30. „	269	9. „	265
31. „	270	10. „	265
1. I. 1892	268	11. „	264
2. „	267	12. „	263
3. „	269	13. „	265
4. „	266	14. „	263
5. „	268	15. „	262
6. „	266,5	16. „	260
		Gewichtsverlust in 20 Tagen	13 = 4,7 %

Das Resultat deckt sich fast vollständig mit demjenigen der analogen Fütterung vom 13. November bis 3. Dezember.

Wenn wir aus den vorliegenden Versuchen, sowie denjenigen von Politis, das Facit ziehen, so gelangen wir zu dem Ergebniss, dass das Asparagin auch für die Ernährung der omnivoren Ratten nicht bedeutungslos ist, dass seine Bedeutung aber erst zur Geltung gelangt, wenn es im Futter der Thiere an Eiweiss fehlt.[1])

1) Auch bei den von H. Weiske u. A. mitgetheilten Asparagin-Fütterungsversuchen mit herbivoren Thieren war die Beobachtung gemacht und ausdrücklich darauf hingewiesen worden, dass das Asparagin ganz besonders in einem sehr eiweissarmen, aber an Kohlehydraten reichen Futter günstig wirkt.

Digitized by Google

Diese Thatsache erinnert an Beobachtungen, welche Herr Professor H. Weiske neuerdings bei seinen mannigfaltigen Fütterungsversuchen mit Asparagin zu machen Gelegenheit hatte und welche hier mitzutheilen mir derselbe gütigst gestattet hat. Weiske fand nämlich, dass das Asparagin in ähnlicher Weise wie das Eiweiss im Stande ist, der bei reichlicher Fütterung mit Kohlehydraten auftretenden Verdauungsdepression dieser Stoffe entgegenzuwirken. Auch in unserem Falle zeigte es sich, dass der Koth der stickstofffrei gefütterten Thiere deutliche Stärke-Reaction gab, während die Asparaginthiere einen Koth entleerten, welcher fast oder ganz frei von Stärke war. Die Wirkung des Asparagins ist deshalb vielleicht nur eine indirecte, indem dieser Stoff die Ausnutzung der Kohlehydrate begünstigt.

Digitized by Google

Bemerkung zu der Mittheilung von Dr. S. Gabriel.

Von
Karl Voit.

Ich möchte an die Mittheilung des Herrn Dr. S. Gabriel einige Bemerkungen anknüpfen, damit die Versuche von Dr. G. Politis nicht in einem falschen Lichte erscheinen und ihre Bedeutung nicht verkannt werde.

Man hat bekanntlich eine Synthese oder eine Regeneration von Eiweiss im Thierkörper aus gewissen stickstoffhaltigen Zersetzungsproducten mit den stickstofffreien Stoffen der Nahrung angenommen und ferner dem Asparagin insbesondere das Vermögen zugesprochen, ähnlich wie der Leim eine beträchtliche Menge von Eiweiss vor dem Zerfall zu bewahren. Es wäre selbstverständlich von grosser Tragweite für unsere Anschauungen über die Processe der Ernährung, wenn solche Vorgänge wirklich stattfinden würden; ich habe deshalb schon vor längerer Zeit Versuche hierüber in meinem Laboratorium veranlasst, zu welchen die Versuche von G. Politis und J. Mauthner, sowie weitere noch nicht veröffentlichte von K. B. Lehmann und J. Tsuboi gehören.

Politis hatte gefunden, dass mit einem Gemische von Fett und Stärkemehl ohne Eiweiss gefütterte weisse Ratten in 18 Tagen fast ebensoviel an Gewicht abnehmen, wie andere mit einem Gemische von Fett, Stärkemehl und Asparagin gefütterte bei fast der gleichen Menge des verzehrten Futters. Er schloss daraus (S. 506), dass das Asparagin bei den omnivoren Ratten keinen erheblichen Einfluss auf den Eiweisszerfall ausübe, oder keine irgendwie in Betracht kommende eiweisssparende Wirkung und also (selbstverständlich in letzterer Beziehung) keine wesentliche Bedeutung für die Ernährung besitze.[1])

1) An Fett und Stärkemehl hat es den Thieren dabei nicht gemangelt, denn als zu dem Gemische der stickstofffreien Stoffe, bei welchem eine unauf-

Digitized by Google

Herr Dr. Gabriel macht nun darauf aufmerksam, dass, da bei Asparaginzusatz die nämliche Futtermenge etwas weniger Fett und Kohlehydrate enthielt (statt 80,5 g nur 68,0 g) und trotzdem der Nähreffect der gleiche blieb, dieser Theil des Fettes und Stärkemehls durch das Asparagin ersetzt worden sein musste. Es ist gewiss richtig, dass die Thiere bei Asparaginzusatz weniger stickstofffreie Stoffe verzehrt haben, aber dieser Ausfall stickstofffreier Substanz kann nur sehr wenig die Eiweisszersetzung steigern. Es zeigte sich dementsprechend in der That auch, dass die Asparaginratten etwas mehr an Gewicht abnahmen (26 % gegen 24 % der ohne Asparagin gefütterten). Nach diesen Versuchen kann, wie wohl Jedermann zugeben wird, das Asparagin keinen erheblichen sparenden Einfluss auf den Eiweissumsatz ausgeübt haben, nicht in dem hohen Grade wie der Leim, und weiter hat Politis in seinen Schlussfolgerungen nichts behauptet. Es kann auch nicht mit den Kohlehydraten zu Eiweiss geworden sein. Ergeben doch selbst die Versuche von Weiske und seinen Schülern an Pflanzenfressern nur eine geringe eiweissschützende Wirkung des Asparagins (von etwa 6 %), welche etwas kleiner ist als die von Fett oder Kohlehydrat und wesentlich kleiner als die des Leims.[2]) Wir haben dem Asparagin nicht jede Bedeutung für die Ernährung abgesprochen, wie Gabriel sagt; es geht aus der Abhandlung von Politis und namentlich aus der damit in untrennbarem Zusammenhang stehenden von Mauthner, welche Gabriel nicht erwähnt, deutlichst hervor, dass wir eine geringe eiweiss- und auch fettersparende Wirkung des Asparagins nicht leugnen, ja eine solche auch bei dem fleischfressenden Hunde nachgewiesen haben; wir hielten die Wirkung nur nicht für erheblich, nicht so erheblich wie etwa die des Leims.

---

haltsame Abnahme des Körpergewichtes stattfand, Eiweiss hinzugefügt wurde, fand nicht nur keine weitere Abnahme des Gewichtes, sondern eine Steigerung desselben bis zur ursprünglichen Höhe statt; die Gewichtsabnahme war also nur durch das Fehlen des Eiweisses bedingt. Da durch das Asparagin die Gewichtsabnahme nicht aufgehalten wurde, dieselbe vielmehr dabei fast die gleiche war wie ohne das Asparagin, so konnte die Wirkung des letzteren auf den Eiweisszerfall doch keine erhebliche sein.

2) Allerdings nur dann, wenn von dem Fett, dem Kohlehydrat und dem Leim grössere Mengen gegeben wurden.

Digitized by Google

Nun bringt Gabriel eigene ähnliche Versuche an weissen Ratten bei Fütterung mit Kohlehydraten ohne und mit Asparagin; die Thiere verloren, obwohl die mit Asparagin gefütterten weniger Kohlehydrate aufnahmen, doch fast gleichviel an Gewicht. Es waren also die Mischungen annähernd gleichwerthig, d. h. es hat das Asparagin dem Anschein nach eine gewisse Menge von Kohlehydraten vertreten. Dies ist genau das nämliche Zahlenresultat, wie es auch Politis erhielt. Es ist daher gewiss nicht gerechtfertigt, wenn Gabriel gegen die Versuche von Politis den Vorwurf erhebt, sie seien einestheils überhaupt nicht geeignet, etwas über die Bedeutung des Asparagins als Nahrungsstoff auszusagen, anderntheils sprächen sie auch bei den omnivoren Ratten eher zu Gunsten als zu Ungunsten des Asparagins. Die Versuche von Politis sind geeignet, das über die Bedeutung des Asparagins auszusagen, was er daraus gefolgert hat.

Ein völlig anderes Resultat ergaben die Versuche Gabriel's an weissen Ratten bei Fütterung eines Gemisches von Stärkemehl und Eiweiss in Roggenmehl und Fleischmehl ohne und mit Asparagin.[1]) Bei Aufnahme einer gewissen Menge von Roggenmehl und Fleischmehl blieb das Körpergewicht constant; als aber die Hälfte des Fleischmehls durch Asparagin ersetzt wurde, nahm das Gewicht ab und es nahm bei Weglassung des Asparagins nicht in höherem Grade ab. Es hatte also hier, wie Gabriel sagt, das Asparagin keine Bedeutung für die Ernährung gehabt, es verhielt sich wie ein indifferenter Stoff; er meint, die Bedeutung des Asparagins käme erst zur Geltung, wenn es im Futter der Thiere an Eiweiss fehle oder mangle.

1) Die ähnlichen Versuche von Politis bei Fütterung eines Gemisches von Fett, Stärkemehl und Eiweiss wurden, wie wir ausdrücklich (S. 502) angaben, nur deshalb angestellt, um zu zeigen, dass die Ratten mit diesem Gemische dauernd sich erhalten und an Gewicht zunehmen, dass also ein Zusatz von Eiweiss ganz anders wirkt, wie ein Zusatz von Asparagin; die Versuchsreihe bei Fütterung eines Gemisches von Fett, Stärkemehl, Eiweiss und Asparagin, wobei die Thiere ebenfalls dauernd sich erhielten, sollte nur lehren (S. 505), ob das Asparagin nicht eine schädliche Wirkung auf den Körper ausübt. Die beiden Versuchsreihen sollten demnach nicht etwas über die Wirkung des Asparagins als Nahrungsstoff aussagen, weshalb die abfälligen Bemerkungen von Gabriel darüber gegenstandslos sind.

Digitized by Google

Nach dieser Erfahrung stellt schliesslich Gabriel eine neue Erklärung der Wirkung des Asparagins auf; er spricht die Vermuthung aus, dasselbe wirke vielleicht, ähnlich wie das Eiweiss, der an Pflanzenfressern bei reichlicher Fütterung mit Kohlehydraten auftretenden Verdauungsdepression der letzteren entgegen.[1]) Darnach würde also das Asparagin bei eiweissarmer Nahrung nur indirect wirken durch Hervorbringung einer besseren Ausnützung des Stärkemehls im Darmkanal; es würde nicht, wie der Leim oder wie die Fette und Kohlehydrate, den Eiweisszerfall beschränken, indem es statt eines Theiles dieser Stoffe sich zersetzt, auch nicht mit Kohlehydraten zu Eiweiss werden. Es würde noch in anderer Beziehung ganz anders wirken wie ein Nahrungsstoff, z. B. wie Leim oder Fett oder Kohlehydrate, welche ihre Wirkung auch bei Gegenwart von viel Eiweiss in der Nahrung ausüben, ja es wäre gar kein Nahrungsstoff im strengen Sinne, es hätte nur eine indirecte, unwesentliche und gewissermassen zufällige Wirkung im Darmkanal, indem unter seinem Einfluss etwas mehr Stärkemehl zur Resorption gelangen soll, wodurch secundär der Verbrauch von Eiweiss und Fett im Körper etwas geringer wird. Wir sind nach Mauthner's Erklärungen gern bereit, eine bestimmte Wirkung des Asparagins auf die Zersetzungsprocesse im Körper bei seinem Zerfall in Harnstoff zuzugestehen, indem es dabei wie eine isodyname Menge von Fett oder Kohlehydraten Eiweiss vor der Zerstörung bewahrt.

Nach dem Gesagten hat Gabriel nichts gesagt, was den Schlussfolgerungen von Politis widerspricht; ja er hätte meiner Ansicht nach mit den Ergebnissen der Versuche von Politis und Mauthner nur zufrieden sein können, da sie dem besonders von Weiske vertheidigtem Satze, dass das Asparagin eine günstige Wirkung auf die Ernährung besitzt, nicht widersprechen, ja sogar in gewissem Grade zu bestätigen geeignet sind.

---

1) Für den Fleischfresser ist diese Erklärung wohl kaum anzuwenden, da dieser beträchtliche Mengen von Stärkemehl fast völlig zu verdauen vermag und bei ihm eine solche die ungünstige Verwerthung des Stärkemehles im Darmkanale vermindernde Wirkung des Eiweisses noch nicht sicher constatirt worden ist; auch liess sich bei ihm nach Aufnahme von Fett ohne Stärkemehl ebenfalls die geringe Eiweissersparung nachweisen.

Digitized by Google

Ueber den Stoffwechsel bei Diabetes mellitus.

Von

Dr. **Fritz Voit.**

(Aus dem physiologischen Institute zu München.)

Auf dem Gebiete der Erforschung der Stoffwechselvorgänge im zuckerkranken Organismus sind in der neueren Zeit wesentliche Fortschritte gemacht worden, welche unsere Kenntniss von dem Wesen des Diabetes in manchen Punkten gefördert haben. Den Hauptanstoss dazu haben Pettenkofer und C. Voit gegeben, welche zuerst mit exacten Versuchen über die Gesammtzersetzungen im Organismus des Diabetikers hervortraten. Sie haben, als die ersten, in vielen Punkten die nähere Art und Weise der Veränderungen, welche die normalen Zersetzungsprozesse beim Diabetes mellitus erfahren, klar gelegt. Ihre Bilanz-Versuche am Diabetiker beim Hunger und bei Aufnahme verschiedenartiger Nahrung, aus denen sie die Grösse des Zerfalles des Eiweisses, des Fettes und der Kohlehydrate im Körper entnahmen, sind auch bis jetzt die einzigen geblieben. Auf ihre Zahlen haben sämmtliche jüngere Forscher zuzurückgegriffen und sie zum Theil durch neue Versuche bestätigt.

Diese Untersuchungen haben ergeben[1]), dass im Körper des Diabetikers ein reichlicherer Zerfall von Fett und Eiweiss vor sich geht, als im Körper des gesunden Menschen bei der gleichen gemischten Kost. Weiter glaubten die beiden Forscher gefunden zu haben, dass trotz dieser grösseren Zersetzung bei der Zuckerharnruhr weniger Sauerstoff aufgenommen und weniger Kohlensäure abgegeben werde, als vom Gesunden. Und hierin erblickten sie

1) Pettenkofer und Voit. Ueber den Stoffverbrauch bei der Zuckerharnruhr. Zeitschr. f. Biol. 1867 Bd. 3 S. 380.

Digitized by Google

damals eines der wesentlichsten Momente dieser Krankheit, indem sie glaubten, dass es dem bei der Mehrzersetzung von Eiweiss entstandenen Zucker, ebenso wie dem in der Nahrung aufgenommenen, an der für die vollständige Verbrennung nöthigen Menge Sauerstoff mangele. Es liege, so meinten sie, beim Diabetes eine Störung des Verhältnisses zwischen der Grösse der Verbrennung und der Aufnahme des Sauerstoffes vor.

Diese Anschauung hat aber mein Vater bald verlassen, nachdem er erkannt hatte, dass sich die Sauerstoffaufnahme secundär nach der Verbrennung im Körper richte und dass es dem Diabetiker keineswegs an der Fähigkeit fehle, unter gewissen Verhältnissen ebensoviel Sauerstoff in sich aufzunehmen, wie der Gesunde.[1]) Auf dieser Erkenntniss baute sich der Gedanke auf, es möchten die quantitativen Veränderungen des Stoffumsatzes beim Diabetes überhaupt nicht im Wesen der Krankheit liegen, es möchte sich vielmehr der quantitative Stoffumsatz nach denselben Gesetzen vollziehen, wie beim gesunden Menschen. Mein Vater sagt hierüber[2]), obwohl er noch glaubte, dass vom Diabetiker weniger Sauerstoff aufgenommen und weniger Kohlensäure ausgeschieden werde, folgendes: „Es ist vielleicht möglich, alle quantitativen Änderungen des Stoffwechsels aus der Nichtzersetzung und dem Wegfall des Zuckers abzuleiten. Der gesunde Arbeiter, der sich mit gemischter Nahrung erhält, würde sicherlich wie der Diabetiker Eiweiss und Fett verlieren, sowie weniger Sauerstoff aufnehmen, wenn man seiner Kost soviel Kohlehydrat entzöge, als der Diabetiker im Zucker ausscheidet. Der Diabetische würde dann von einer gemischten Nahrung mehr bedürfen, weil er deren Kohlehydrat nicht verwerthet, sowie ein Mensch mit einer Gallenfistel mehr von einer fetthaltigen Nahrung, deren Fett er nicht resorbiert, nöthig hat. Es ist daher wichtig zu prüfen, ob der Diabetiker von einer nur aus Eiweiss und Fett bestehenden Kost, bei der er keinen oder nur wenig Zucker abgibt, zur Erhaltung seines Körperbestandes ebensoviel oder mehr braucht, als der Gesunde. Im ersteren Falle würde

1) C. Voit, Physiologie des allgemeinen Stoffwechsels und der Ernährung 1881. S. 227 f.

2) a. a. O. S. 226.

Digitized by Google

es sich nur um die Wirkung des Wegfalls des Eiweiss und Fett ersparenden Zuckers handeln, im letzteren dagegen um eine tiefere Veränderung der zersetzenden Zellen und Gewebe."

Um diesem Gedanken, soweit der Eiweisszerfall in Frage kommt, eine sichere Grundlage zu geben, wurden im hiesigen physiologischen Laboratorium von G. Lusk[1]) einige Versuchsreihen ausgeführt, die den Zweck hatten, zu entscheiden, welche Consequenzen beim Gesunden der Ausfall der Kohlehydrate in der Nahrung mit sich bringe. Lusk, welcher die Versuche an sich selbst, bei einem Körpergewicht von 60 Kilo ausführte, bestimmte die Stickstoff-Ausscheidung bei Eiweiss-reicher und bei Eiweiss-armer Kost. Beide Versuchsreihen zerfielen in zwei Theile. An den ersten drei Tagen nahm er in der Kost Kohlehydrate in Zwieback zu sich, an den drei darauf folgenden Tagen wurde der Zwieback durch reines Weizenkleberbrot ersetzt, welches kein Stärkemehl und ebensoviel Stickstoff enthielt, wie der an den vorhergehenden Tagen genossene Zwieback. Im Versuch I, bei Aufnahme von 128 g Eiweiss, erfolgte auf den Ausfall von 357 g Kohlehydrate eine Mehrzersetzung von 44,8 g Eiweiss, im Versuch II, bei welchem sich in der Nahrung nur 57,69 g Eiweiss befanden, bewirkte die Weglassung von 345 g Kohlehydrate eine Mehrzersetzung von 25,6 g Eiweiss. Damit war bewiesen, dass im gesunden Organismus, wenn ihm bei gleichbleibender Eiweisszufuhr die Kohlehydrate aus der Nahrung entzogen werden, eine Steigerung der Eiweisszersetzung eintritt. Diese Steigerung ist darin begründet, dass die Kohlehydrate bekanntlich eine gewisse Menge von Eiweiss (und Fett) durch ihre Verbrennung vor der Zersetzung bewahren. Werden dieselben aus der Nahrung weggelassen, so verbrennt an ihrer Stelle eine entsprechende Menge von Eiweiss (und Fett) mehr als vorher. Lusk zieht einen Vergleich zwischen seinen Versuchen und denjenigen von Pettenkofer und Voit. Der Diabetiker dieser beiden Autoren zersetzte bei einer Zufuhr von 137 g Eiweiss um 51 g Eiweiss mehr als der gesunde normale Arbeiter und der schwache Mann II. Lusk verlor von seinem Körper in Folge der Weglassung von durchschnittlich 350 g

1) G. Lusk, Ueber den Einfluss der Kohlehydrate auf den Eiweisszerfall. Zeitschr. f. Biol. Bd. 27 S. 459. 1891.

Digitized by Google

Kohlehydraten im ersten Versuch (in der Nahrung = 128 g Eiweiss) 45 g; im zweiten Versuch (in der Nahrung = 57,69 g) 26 g Eiweiss. Er hält es demnach für höchst wahrscheinlich, „dass ausschliesslich der Ausfall des Zuckers im Harn beim Diabetes die dabei beobachtete Mehrzersetzung des Eiweisses hervorbringt.

Um aber die, durch die erwähnten Versuche gestützte Anschauung meines Vaters sicher zu stellen, bedurfte es noch des directen Versuches am Diabetiker selbst, ob derselbe von einer nur aus Eiweiss und Fett bestehenden Kost, bei der er keinen oder nur wenig Zucker im Harn ausscheidet, zur Erhaltung seines Körperbestandes nicht mehr Eiweiss braucht, als der Gesunde von ähnlicher Körperbeschaffenheit. War dieser Nachweis zu erbringen, so war auch der Beweis für die Hypothese geliefert, dass die gesteigerte Eiweisszersetzung beim Diabetes auf dem Ausfall der das Eiweiss vor der Verbrennung schützenden Kohlehydrate beruht.

Ich habe diesen Versuch an einem Diabetiker angestellt, welcher längere Zeit hindurch im Münchener Krankenhause auf der Abtheilung des Herrn Professor J. Bauer lag. Der Mann, welcher ein Körpergewicht von 54 Kilo hatte, war für den beabsichtigten Zweck sehr geeignet, da er damals bei Kohlehydrat-freier Kost nur sehr wenig Zucker im Harn verlor. Zum Vergleich benützte ich einen gesunden, 54,5 Kilo wiegenden Mann.

I. Versuch am Diabetiker.

Gewicht = 54,5 Kilo.

Am 8 Januar erhielt der Mann Kohlehydrat-arme Nahrung, wie er sie gewöhnlich verzehrte. Ebenso am 9. Januar. Dabei war die Stickstoff- und Zuckerausscheidung[1]) durch den Harn folgende:

	Stickstoff:	Zucker:
8. Januar	16,20 g	52,01 g
9. Januar	17,25 g	52,25 g

Am 10. Januar erhielt er folgende Nahrung:

Frühstück (½8 h): 200 ccm Milch. Mittagessen (12 h): 230 g Fleisch mit 30 g Butter gebraten. Abendessen (6 h): 200 g Fleisch

1) Der Stickstoff im Harn wurde stets nach Schneider-Seegen, der Zucker nach Allihn-Soxhlet bestimmt.

Digitized by Google

mit 30 g Butter gebraten. Dazu bekam er im Laufe des Tages 200 g geräucherten Speck und 300 ccm leichten Weisswein.

In dieser Nahrung waren enthalten:

Nahrungsmittel		Stickstoff g	Fett g
Fleisch	430 g [1])	14,63	(3,8) [2])
Milch	200 ccm	(0,9)	(5,9)
Speck	200 g	(0,8)	(189,9)
Butter	60 g	(0,1)	(55,2)
Wein	300 ccm	(0,1)	0
		16,53 = 103,3 g Eiw.	253,8

Diese Kostordnung wurde während dreier Tage beibehalten (10., 11. und 12. Januar).

Durch den Harn wurden ausgeschieden:

Datum	Menge des Harns	spec. Gewicht	Stickstoff g	Zucker g
8. Januar	1370	1037	16,20	52,01
9. „	1290	1040	17,25	52,25
10. „	800	1032	14,77	9,41
11. „	920	1027	16,79	3,33
12. „	1020	1025	17,01	2,12

Der Koth wurde hier nicht genau abgegrenzt; im Durchschnitt befanden sich in demselben täglich 0,8 g Stickstoff.

Zusammenstellung:

Datum	N-Einnahmen	N-Ausgaben	N-Differenz
10. Januar	16,53	15,56	+ 0,97
11. „	16,53	17,59	— 1,06
12. „	16,53	17,81	— 1,28

1) Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl. Stickstoffgehalt des Fleisches in Procenten = 3,402.

2) Die eingeklammerten Zahlen sind nicht durch eigene Analyse gewonnen, sondern nach früheren Analysen berechnet.

Digitized by Google

II. Versuch am Diabetiker.

Gewicht = 54,0 Kilo.

Dieser zweite Versuch wurde angestellt, weil bei dem ersten Versuche die Zusammensetzung der Nahrungsmittel, mit Ausnahme des Fleisches, nicht durch eigene Bestimmungen ermittelt worden war.

An den dem Versuch vorausgehenden Tagen erhielt der Mann wiederum eine an Kohlehydraten arme Kost, wie er sie gewöhnlich zu sich nahm. Dabei schied er im Harn aus:

am 27. Januar 1891 14,481 g Stickstoff, 58,504 g Zucker;
am 28. Januar 1891 16,109 g Stickstoff, 51,998 g Zucker.

Im täglichen Koth befanden sich durchschnittlich 0,90 g Stickstoff.

Am 29. Januar erhielt er folgende Kost:

Frühstück (½8 h): 200 ccm Milch. Mittagessen (12 h): 230 g Fleisch mit 30 g Butter gebraten. Abendessen (6 h): 200 g Fleisch mit 30 g Butter gebraten.

Dazu verzehrte er im Laufe des Tages 250 g geräucherten Speck und trank 300 ccm eines leichten Weissweines. Dieses Kost-Regime wurde während dreier Tage aufrecht erhalten (29., 30. und 31. Januar).

In dieser Nahrung waren enthalten:

Nahrungsmittel		Stickstoff g	Fett g
Fleisch	430 g [1])	13,82	(3,8)
Milch	200 ccm [2])	0,89	(5,8)
Speck	250 g [3])	0,85	(237,3)
Butter	60 g	(0,10)	55,2
Wein	300 ccm	(0,16)	0
		15,82 = 98,88 g Eiw.	(303,1)

1) Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl. Stickstoffgehalt des Fleisches nach zwei gut übereinstimmenden Analysen in Procenten = 3,215.

2) Zur Analyse wurden 5 ccm nach Kjeldahl verbrannt. Gehalt der Milch an Stickstoff in Procenten = 0,445 (Mittel aus zwei Analysen).

3) 100 g Speck wurden zuerst in der Wärme ausgelassen, dann noch mit Aether ausgezogen. Im Rückstand wurde die Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl vorgenommen. Stickstoffgehalt des Speckes in Procenten = 0,339 (Mittel aus zwei Analysen).

Digitized by Google

Durch den Harn wurden ausgeschieden:

Datum	Menge des Harns	spec. Gewicht	Stickstoff g	Zucker g
(27. Januar	1340	1037	14,48	58,50)
(28. „	1380	1038	16,11	52,00)
29. „	800	1032	13,63	4,48
30. „	950	1030	15,49	3,08
31. „	1020	1030	16,41	2,39

Die auf die Versuchsperiode treffende Kothmenge [1]) betrug trocken = 89,0 g. Darin waren enthalten 2,575 g Stickstoff, so dass auf einen Tag 0,858 g Stickstoff treffen.

Zusammenstellung:

Datum	N-Einnahmen	N-Ausgaben	N-Differenz
29. Januar	15,82	14,49	+ 1,33
30. „	15,82	16,35	— 0,53
31. „	15,82	17,27	— 1,45

III. Controlversuch am normalen Menschen.

Gewicht = 54,5 Kilo.

Dabei erhielt, zum Vergleiche mit dem Diabetiker, ein normaler Mann von fast dem gleichen Körpergewicht die gleiche Nahrung.

Während der dem Versuch vorausgehenden Tage wurde gewöhnliche, gemischte Nahrung verzehrt.

Vom 15. bis 17. Juli incl. erhielt der Mann folgende Kost:

Frühstück ($^1/_2$8 ^{h}): 200 ccm Milch. Mittagessen (12 ^{h}): 230 g Fleisch mit 30 g Butter gebraten. Abendessen (6 ^{h}): 200 g Fleisch mit 30 g Butter gebraten.

Dazu nahm er im Laufe von 24 Stunden 250 g geräucherten Speck und 300 ccm Weisswein zu sich.

In dieser Nahrung waren enthalten:

1) Der auf die drei Versuchstage treffende Koth wurde mit Russ abgegrenzt.

Digitized by Google

Nahrungsmittel		Stickstoff g	Fett g
Fleisch	430 g [1])	15,75	(3,8)
Milch	200 ccm [2])	0,99	(5,8)
Speck	250 g [3])	0,69	(239,3)
Butter	60 g	(0,10)	(55,2)
Wein	300 ccm	(0,16)	0
		17,69 =110,56 g Eiw.	304,1

Durch den Harn wurden ausgeschieden:

Datum	Menge des Harns	spec. Gewicht	Stickstoff g
15. Juli	845	1019	11,78
16. „	950	1017	15,90
17. „	950	1018	17,91

Die auf die Versuchsperiode treffende mit Russ abgegrenzte Kothmenge betrug trocken 87,0 g. Darin waren enthalten 2,493 g Stickstoff, so dass auf einen Tag 0,831 g Stickstoff treffen.

Zusammenstellung:

Datum	N-Einnahmen	N-Ausgaben	N-Differenz
15. Juli	17,69	12,61	+ 5,08
16. „	17,69	16,73	+ 0,96
17. „	17,69	18,74	— 1,05

Der gesunde Mann erhielt etwas mehr Eiweiss in der Nahrung zugeführt, als der Diabetiker, da das ihm gereichte Fleisch einen um einige Zehntel höheren Procentgehalt an Stickstoff aufwies. Der erste Tag in den drei Versuchen trägt noch eine starke Beeinflussung der Stickstoffausscheidung durch die an den vorausgegangenen Tagen aufgenommene Nahrung an sich; es wurde an diesem ersten Tage ziemlich viel Eiweiss angesetzt, da die vorausgehende gemischte Nahrung arm an Eiweiss war.

1) Stickstoffgehalt in Procenten = 3,663 (Mittel aus zwei Analysen).
2) Stickstoffgehalt in Procenten = 0,494 (Mittel aus zwei Analysen).
3) Stickstoffgehalt in Procenten = 0,278.

Digitized by Google

IV. Betrachtungen der Ergebnisse.

Aus der Analyse der drei Versuche ergibt sich nun, dass sich weder der Gesunde noch der Diabetiker mit der angegebenen Nahrung völlig im Stickstoffgleichgewicht halten konnten, wenn der Körper sich mit derselben annährend in den Beharrungszustand gesetzt hatte. Sie gaben beide am dritten Tage Eiweiss von ihrem Körper ab, wenn auch nur wenige Gramm. Der Verlust ist bei beiden fast gleich gross: der Diabetiker zeigt am dritten Versuchstage eine Stickstoff-Differenz von 1,28 (= 8,00 g Eiweiss) und von 1,45 (= 9,06 g Eiweiss), der normale Mann weist eine solche von 1,05 (= 6,56 g Eiweiss) auf. Am ersten Tage wird am wenigsten Eiweiss zersetzt, weil die von der vorher aufgenommenen gemischten Nahrung im Körper angehäuften Kohlehydrate (Glykogen) in grösserem Maasse den Eiweisszerfall herabdrücken; dasselbe ist, jedoch in geringerem Grade, noch am zweiten Tage der Fall, am dritten Tage hört diese Nachwirkung zum grössten Theile auf, weshalb hier die Eiweisszersetzung am höchsten ist. Die zwei gleich schweren Männer haben also bei der gleichen Kohlehydrat-freien Kost dieselbe Eiweisszersetzung. Die Erkrankung des einen an Diabetes mellitus bedingt keinen Unterschied. Damit ist wohl bewiesen, dass der gesteigerte Eiweissverbrauch eines Diabetikers, welcher gemischte Nahrung mit Kohlehydraten zu sich nimmt, auf der durch die Krankheit erzeugten Unfähigkeit beruht, die Kohlehydrate in dem gleichen Umfange zu verwerthen, wie es dem gesunden Menschen möglich ist. Die Kohlehydrate ersparen bei ihrer Verbrennung im Organismus eine gewisse Menge von Eiweiss und Fett; verliert der Körper, wie beim Diabetes, die Fähigkeit, sie in ausgiebigem Maasse zu benützen, so müssen an ihre Stelle grössere Mengen von Eiweiss (und Fett) zerfallen. Erhält aber der Diabetiker eine Nahrung, welche nur aus Eiweiss und Fett zusammengesetzt ist, deren Bestandtheile er also wie der Gesunde zu verwerthen vermag, so ist unter sonst gleichen Verhältnissen ein Unterschied in der Zersetzungsgrösse des Eiweisses nicht zu erkennen.

Es lässt sich zeigen, dass auch beim Diabetiker das Kohlehydrat Eiweiss zu ersparen im Stande ist. Ich habe nämlich meinem

Digitized by Google

Diabetiker im Anschluss an die zweite Versuchsreihe noch an einem vierten Versuchstage die gleiche Kost wie an den drei vorhergehenden Tagen gereicht, dazu aber — zur Beantwortung einer anderen, nicht hierher gehörenden Frage — 164 g Milchzucker gegeben.[1]) Die Fähigkeit, eine gewisse Menge von Zucker zu verbrennen, war noch vorhanden, denn bei Kohlehydrat-freier Nahrung schied der Mann nur sehr wenig Zucker aus, obwohl reichlich Eiweiss zersetzt wurde. Hier trat nun die Eiweiss-ersparende Wirkung der Kohlehydrate deutlich zu Tage. Denn während vorher bei der angegebenen Kost der Diabetiker, ebenso wie der Gesunde, noch von seinem Körper-Eiweiss abgab, wurde durch die Darreichung des Milchzuckers die Stickstoff-Ausscheidung sofort heruntergedrückt.

	N-Einnahmen	N-Ausgaben	N-Differenz	Zucker im Harn
1. Tag	15,82	14,49	+ 1,33	4,48
2. „	15,82	16,35	— 0,53	3,08
3. „	15,82	17,27	— 1,45	2,39
4. „ (164 g Milchzucker)	15,82	14,88	+ 1,04	69,83

Bei Zufuhr von 164 g Milchzucker wurden im Harn nur 70 g Zucker ausgeschieden, demnach der grösste Theil des Zuckers im Körper verbrannt, wodurch die Ersparung von Eiweiss bewirkt wurde.

Aus Lusk's Ausführungen[2]) ist ersichtlich, dass auch die grössere Fettzersetzung beim Diabetiker ihre Ursache im Ausfall des Zuckers hat. Der Diabetiker von Pettenkofer und Voit zersetzte nur dann mehr Fett als der Gesunde unter sonst gleichen Verhältnissen, wenn er viel Zucker im Harn ausschied, also bei gemischter, Kohlehydrat-reicher Nahrung. Beim Hunger aber, wo bei geringer Zuckerausscheidung im Wesentlichen nur Fett und Eiweiss dem Körper als Verbrennungsmaterial zu Gebote stehen, bewegt sich die Fettzersetzung nicht in höheren Werthen als beim normalen Menschen. Das Nämliche muss darnach stattfinden bei

1) F. Voit, Ueber das Verhalten des Milchzuckers beim Diabetiker. Zeitschr. f. Biol. 1892. Bd. 28 S. 353.

2) a. a. O. S. 475.

Digitized by Google

einer nur aus Eiweiss und Fett bestehenden Kost, wenn die Zuckerausscheidung eine geringe bleibt.

Doch darf dabei nicht vergessen werden, dass auch beim Diabetiker leichten Grades, welcher bei einer aus Eiweiss und Fett zusammengesetzten Nahrung keine Spur von Zucker verliert, trotzdem die Stoffwechselverhältnisse immer noch ungünstig genug liegen. Denn die Kohlehydrate sind im Körper leichter zersetzlich und haben ein höheres osmotisches Aequivalent als das Fett, sie besitzen eine grössere Eiweiss-ersparende Wirkung. Hierin werden sie von den Fetten nicht erreicht. Daraus ist wohl verständlich, dass bei einer Nahrung, in welcher alle Kohlehydrate durch Fett ersetzt sind, mehr Eiweiss im Körper zum Zerfall kommt, als bei einer gleichwerthigen Nahrung, in welcher ein Theil der nöthigen stickstofflosen Stoffe als Fett, der andere dagegen in Form von Kohlehydraten gegeben wird.

Dem gegenüber würde nun eine geringere Sauerstoffaufnahme und eine niedrigere Kohlensäureausfuhr bei der Zuckerruhr, wie sie von Pettenkofer und Voit aus ihren Versuchszahlen anfangs erschlossen wurde, einen eigenthümlichen Contrast bilden. Ich habe schon vorher angeführt, dass nach diesen Versuchen der Diabetiker die Fähigkeit besizt, bei reichlicher Nahrung ebensoviel Sauerstoff aufzunehmen, als der Gesunde. Nach genauer Ueberlegung der früheren Versuchszahlen von Pettenkofer und Voit hat sich herausgestellt,[1]) dass in der That keine Verminderung der Sauerstoffeinnahme und der Kohlensäureabgabe besteht. Die Schlussfolgerung der Einschränkung der Sauerstoffeinfuhr und der Kohlensäureausfuhr war deshalb nicht richtig, weil Pettenkofer und Voit in ihrer Arbeit fälschlich den nur 54 Kilo schweren Diabetiker mit dem 71 Kilo schweren kräftigen Arbeiter in Parallele setzten. Der zweite von ihnen zum Versuch benützte, nur 52 Kilo wiegende normale Mann zeigte den gleichen Gaswechsel wie der Diabetiker: er schied weder mehr Kohlensäure aus, noch nahm er mehr Sauer-

1) C. Voit, Ueber den Einfluss der Kohlehydrate auf den Eiweisszerfall. Vortrag vom 25. November 1890, veröffentlicht in der Münch. medic. Wochenschrift vom 10. März 1891, Nro. 10 und in den Sitzungsber. der Gesellsch. für Morph. und Physiol. in München, 1890, S. 156; dann Lusk a. a. O.

Digitized by Google

stoff zu sich. Die Steigerung dieser Funktionen bei dem kräftigen Arbeiter rührte von der grösseren Masse und Oberfläche seines Körpers her. Auch Leo[1]) hat später in seiner zweiten ausführlichen Abhandlung, auf welche ich noch zurückkommen werde, auf diesen Betrachtungsfehler aufmerksam gemacht. An den von Pettenkofer und Voit gefundenen Zahlen tritt dadurch keine Änderung ein; sie bleiben vollständig giltig, nur die Beurtheilung dieser Zahlen wird nach unseren jetzigen Kenntnissen eine andere.

Der grösseren Anschaulichkeit halber sei es mir gestattet, hier die schon von Lusk angeführten Zahlen aus der Arbeit von Pettenkofer und Voit noch einmal beizuziehen.

Mittlere gemischte Kost	Diabetiker 54 kg	Schwacher Mann 52 kg	Kräftiger Arbeiter 71 kg
Abgegebene Kohlensäure . .	621	695	928
Aufgenommener Sauerstoff .	680	601	832

Völlige Uebereinstimmung zwischem dem Gaswechsel eines Diabetikers und dem eines ihm an Gewicht gleichkommenden Gesunden lässt sich, gleiche Zusammensetzung des gleich schweren Körpers vorausgesetzt, nur bei Kohlehydrat-freier Nahrung erwarten. Denn die Grösse der Sauerstoffaufnahme regulirt sich nach der zur Verbrennung der einzelnen Nahrungsstoffe jeweilig nöthigen Sauerstoffmenge. Weil nun bekanntlich die zur Zerlegung einer gleichwertigen Menge von Fett oder Eiweiss oder Kohlehydrat erforderliche Sauerstoffmenge keineswegs die gleiche ist, so kann — die nämliche Kost vorausgesetzt — beim Diabetiker nur dann die Aufnahme von Sauerstoff die gleiche sein, wie bei einem gleich schweren Gesunden, wenn er die ihm gereichte Nahrung ebenso vollkommen zu verwerthen vermag, d. h. nur bei Kohlehydrat-freier Kost. Dasselbe gilt in noch höherem Grade von der Ausscheidungsgrösse der Kohlensäure: denn Kohlehydrate erzeugen bei ihrer Verbrennung eine viel grössere Menge dieses Gases als ihr Aequivalent von Eiweiss oder namentlich von Fett. Aus diesen Gründen ist auch die Kohlensäureausscheidung und die Sauerstoffaufnahme kein genaues Maass für den Gesammtstoffwechsel.

1) Leo, Ueber den respiratorischen Stoffwechsel bei Diabetes mellitus, Zeitschrift f. klin. Medicin, Bd. 19, Suppl. 1891, S. 1 (ausgegeben Ende Sept. 1891).

Digitized by Google

Ein solches Maass für den Gesammtstoffwechsel erhält man nur durch Berechnung der von den im Organismus verbrannten organischen Stoffen (Eiweiss, Fett und Kohlehydrate) erzeugten Wärmemenge. Wenn also der Ausfall des Zuckers durch Mehrzersetzung einer äquivalenten Menge von Fett und Eiweiss compensirt wird, dann muss der Diabetiker relativ die gleiche Wärmeproduction zeigen wie der gesunde Mensch.

Nach den schon vor Jahren von Erwin Voit gemachten (nicht veröffentlichten) Berechnungen erzeugte der von Pettenkofer und Voit untersuchte Diabetiker bei mittlerer gemischter Kost 1796 Wärmeeinheiten, deren auf 1 qm Körperoberfläche 1015 trafen. Bei dem schwächlichen Mann II ergab sich als Gesammtsumme der producirten Wärme 1764 Einheiten, wovon 1020 auf 1 qm Körperoberfläche kamen. Auch bei dem kräftigen Arbeiter, der entsprechend seiner grösseren Körpermasse eine absolut höhere Wärmeproduction (von 2361 Calorien) bei gemischter Kost aufweist, ist der relative, auf 1 qm Oberfläche berechnete Werth fast der gleiche, nämlich 1126 Wärmeeinheiten. Bei der Beziehung auf je 1 kg Körpergewicht erhält man folgende Zahlen:

	Gewicht kg	auf 1 kg treffen Wärmeeinheiten
Kräftiger Arbeiter	71	33
Schwächlicher Mann II	52	34
Diabetiker	54	34

Der Organismus des Diabetikers weist demnach auch bei gemischter Nahrung eine Gesammtzersetzung auf, welche der des Gesunden gleichkommt. Wenn im Ganzen die gleiche Menge von Material verbraucht wird, einzelne Stoffe aber nicht zur Verbrennung kommen können, wie beim Diabetes die Kohlehydrate, so muss nothwendig ein Plus von anderen Stoffen zersetzt werden, und zwar eine dem Ausfall der nicht zersetzbaren Stoffe äquivalente oder isodyname Menge. Damit allein ist der sichere Beweis geliefert, dass die Gesammtzersetzung beim Diabetiker die gleiche ist wie beim normalen Menschen.

In neuerer Zeit sind noch zwei Arbeiten erschienen, welche sich mit der Untersuchung des respiratorischen Gaswechsels beim

Digitized by Google

Diabetes befassen, die eine von H. Leo in Bonn[1]), die andere von E. Livierato in Genua.[2]) Leo schliesst aus seinen Versuchen, dass der Gaswechsel des Diabetikers auch nach Nahrungsaufnahme nicht wesentlich von der Norm abweicht, während Livierato im Gegensatz hiezu bei gewöhnlicher Kost eine beträchtliche Verminderung der ausgeathmeten Kohlensäure als Regel angibt.

Aus der Arbeit von Livierato geht nun das, was sie beweisen soll, keineswegs mit Sicherheit hervor. Die Verhältnisse sind hier so ausserordentlich complicirt, dass ein irgendwie weitergehender Schluss aus keinem der Versuche gezogen werden kann. Es wurde bei verschiedenen Diabeteskranken die verschiedenste Nahrung, wenn auch immer mehrere Tage hindurch die gleiche, gegeben, häufig mit Hinzufügung von Medikamenten. Dabei scheint die Bestimmung der ausgeathmeten Kohlensäure nur während einer beliebigen Stunde des Tages ausgeführt worden zu sein und obendrein ist nicht die auf jeden einzelnen Tag treffende Kohlensäuremenge angegeben, sondern nur das Mittel aus einer ganzen Reihe von Tagen (bis zu 31).

Ganz anders ist es mit Leo's Untersuchungen, wenn auch gegen sie gewisse Einwendungen gemacht werden können, vor Allem, dass im nüchternen Zustande nicht nur bei verschiedenen Individuen, sondern auch bei dem nämlichen Individuum in zwei unmittelbar aufeinanderfolgenden Versuchen, bei Reduction auf 1 kg Körpergewicht sehr grosse Schwankungen in der Kohlensäure- und Sauerstoffmenge beobachtet wurden.

Es fanden sich nemlich im nüchternen Zustande auf 1 Kilo Körpergewicht in 1 Minute in zwei nur durch ein Intervall von 5—10 Minuten getrennten Versuchen folgende Schwankungen:

(Siehe Tabelle S. 144.)

Es wird aus diesen grossen Differenzen unter anscheinend ganz den gleichen Verhältnissen recht deutlich, dass ganz abgesehen von

1) H. Leo, Ueber den respiratorischen Stoffwechsel bei Diabetes mellitus Verhandl. d. VIII. Congr. f. innere Med. 1889, S. 354 und Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 19 Suppl. S. 1. 1891.

2) E. Livierato, Ueber die Schwankungen der vom Diabetiker ausgeschiedenen Kohlensäure bei wechselnder Diät und medicamentöser Behandlung. Arch. für exp. Path. u. Pharm. Bd. 25 S. 161, 1889.

Digitized by Google

Versuchsperson	Kohlensäure in ccm	Sauerstoff in ccm	Differenz in %	
			CO_2	O
Kr.	3,14—3,42	4,06—4,47	9	10
„	3,03—3,06	3,67—3,75	1	2
Kord.	2,79—3,21	3,90—4,05	16	4
Feib.	2,31—2,35	2,87—3,04	1	6
„	2,08—2,48	2,43—3,02	19	24
Fink	2,73—2,87	3,44—3,51	6	2
Dräg.	2,71—2,97	3,99—4,54	10	14

den unvermeidlichen Fehlern der Analyse, bei so kurzer Zeit Einflüsse, welche wir nicht beherrschen, z. B. eine verschiedene Zahl und Tiefe der Athemzüge, oder eine durch wechselnde Ventilation veranlasste ungleiche Abgabe der in der Lunge und im übrigen Körper angehäuften Kohlensäure etc. etc, so sehr einwirken können, dass dadurch Schwankungen bis zu 20% und mehr in der Kohlensäureabgabe und der Sauerstoffaufnahme entstehen. Man kann diese Einflüsse nur durch längere, mindestens 6 Stunden dauernde Versuche unschädlich machen. Änderungen in der Stoffzersetzung, welche kleiner sind als diese Differenzen, können daher nicht mit Sicherheit erkannt werden. Ich verweise in dieser Beziehung auf die von Ebstein[1]) gemachten Einwürfe und namentlich auf die von Fick[2]) gefällte Kritik so kurz währender Versuche.

Die Schwankungen in sämmtlichen, durch längere Zeiträume getrennten Versuchen bei dem gleichen hungernden Diabetiker, sowie bei verschiedenen hungernden Diabetikern sind noch grösser, denn sie betragen:

Versuchsperson	Kohlensäure in ccm	Sauerstoff in ccm	Differenz in %	
			CO_2	O
Kr.	3,03—3,42	3,67—4,47	12	22
Kord.	2,66—3,21	3,65—4,05	20	11
Feib.	2,08—2,48	2,43—3,04	19	25
Fink	2,73—2,87	3,44—3,51	6	2
Dräg.	2,71—2,97	3,99—4,54	10	14

1) W. Ebstein, Ueber die Lebensweise der Zuckerkranken, S. 138 f., 1892.

2) A. Fick, Die Zersetzungen des Nahrungseiweisses im Thierkörper. Sitzungsber. d. Würzb. phys. med. Ges. 1890, Sitzung vom 21. Dezember 1889.

Digitized by Google

Indem Leo nun die von verschiedenen Autoren an gesunden Menschen gefundenen Werthe mit seinen Zahlen am Diabetiker vergleicht, kommt er zum Schlusse, dass bei den von ihm untersuchten Diabetikern die Schwankungen in der Kohlensäureabgabe und der Sauerstoffaufnahme innerhalb der nämlichen Grenzen sich bewegen als beim Gesunden; d. h. doch nur, dass die Differenz zwischen dem Diabetiker und dem Gesunden nicht grösser ist, als diese Schwankungen betragen.

Jedenfalls hat Leo das Verdienst, zuerst (1889) neue Versuche über das Thema angestellt und öffentlich ausgesprochen zu haben, dass der Gaswechsel des Diabetikers nicht wesentlich von der Norm abweicht. Mein Vater hat zwar schon in einem im ärztlichen Vereine dahier am 17. Oktober 1888 gehaltenen Vortrage[1]), alles das auseinandergesesetzt, was er später in dem vorher citirten, am 25. November 1890 gehaltenen Vortrage in der Gesellschaft für Morphologie und Physiologie äusserte und was Lusk reproducirte, jedoch ist der erstere Vortrag nicht gedruckt worden.

Leo hat gegen die Versuche von Pettenkofer und Voit einige Einwendungen gemacht. Er wiederholt, dass die Sauerstoffbestimmung mit ihrem Apparate mit grossen Fehlerquellen behaftet sei. Diese Fehler sind aber nicht grösser, als Pettenkofer und Voit von Anfang an selbst angegeben haben; es ist bis jetzt nicht bewiesen, dass sie grösser sind. Vor allem aber hebt Leo hervor, dass es häufig unmöglich sein müsse, die Versuchsbedingungen für gesunde und kranke Individuen wegen der Verschiedenheit der Muskelbewegungen völlig gleichzustellen. Dieselben sind auch gewiss nicht in jedem Augenblicke völlig gleich, aber es finden im Laufe von 24 Stunden Ausgleichungen statt, so dass die geringfügigen Muskelbewegungen im Ganzen nicht viel ausmachen. Gerade durch die längere Dauer der Versuche werden die zufälligen Einflüsse, welche bei Leo in unmittelbar aufeinander folgenden Versuchen so beträchtliche Schwankungen hervorrufen, aufgehoben. Darum finden sich bei den unter gleichen Verhältnissen zu verschiedenen Zeiten angestellten Versuchen von Pettenkofer und Voit auch sehr nahe übereinstimmende Werthe, woraus eben hervor-

1) Münch. med. Wochenschr. v. 1. Jan. 1889.

Digitized by Google

geht, dass die schädlichen Wirkungen solcher zufälliger Einflüsse hier ausgeglichen werden.

Beim Hunger lieferte der ruhende Mann:

Datum	CO_2	Diff.	O.	Diff.
11. Dezbr.	738	6%	780	5%
14. „	695		743	

Bei mittlerer Kost lieferte der ruhende Arbeiter: [1])

Datum	CO_2	Diff.	O.	Diff.
31. Juli	912		—	
18. Dezbr.	943	3%	919	6%
27. „	930		867	

Wie genau die Werthe der Bestimmungen von Pettenkofer und Voit am Gesunden und am Diabetiker sind, geht aus der über 20 Jahre darnach angestellten Berechnung der durch die Stoffzersetzung gelieferten Wärme hervor, wobei beide, der Gesunde und der Kranke, auf gleiche Oberfläche fast die nämlichen Zahlen liefern. Ein solches Maass für die Zersetzungen im Körper und ein tieferer Einblick in die letzteren lässt sich aber nicht durch eine Bestimmnng der Kohlensäureabgabe und der Sauerstoffaufnahme für sich allein gewinnen, sondern nur durch die gleichzeitige Ermittlung der Grösse der Zersetzung des Eiweisses, des Fettes und der Kohlehydrate im Organismus, wie es bei den Versuchen von Pettenkofer und Voit geschehen ist.

In dem schon Seite 130 angegebenen Passus aus der Physiologie des allgemeinen Stoffwechsels und der Ernährung, 1881, hat C. Voit zuerst den Gedanken ausgesprochen, dass möglicher Weise alle Veränderungen in der Stoffzersetzung beim Diabetiker, nicht nur die des Eiweisses, sondern auch des Fettes, sich aus der Ausscheidung des Zuckers im Harn erklären lassen. Da er aber damals noch eine geringere Kohlensäureabgabe und Sauerstoffaufnahme beim Diabetiker annahm, so konnte er nur einen Theil des Zuckerausfalles durch die grössere Fettzersetzung compensiren lassen; erst

1) Mit Weglassung der noch nicht aufgeklärten Sauerstoffzahl (709) bei dem ersten, am 31. Juli 1866, am Menschen angestellten Versuche, bei deren Einrechnung die Schwankungen 30% betragen.

Digitized by Google

mit dem Nachweis des Gleichbleibens der Stoffzersetzung war es möglich, Zucker und Fett in aequivalenten oder isodynamen Mengen sich ersetzen zu lassen. Leo hat desshalb in seiner ersten Mittheilung[1]), entsprechend den Anschauungen meines Vaters, gesagt, dass das Minus an verbranntem Zucker durch eine grössere Zersetzung von anderem Körpermaterial, also von Eiweiss und Fett, ausgeglichen werde, so dass die Gesammtmenge der ausgeschiedenen Kohlensäure unverändert bleibt. I. Munk[2]) bemerkt in seinem Referat über die Arbeit von Lusk, er habe die nämliche Deutung für den Mehrverbrauch von Eiweiss und Fett beim Diabetiker und für das Gleichbleiben des Sauerstoffverbrauches und der Kohlensäureausscheidung schon gegeben; es war mir nicht möglich, zu finden, wo dies Munk vor Leo und C. Voit ausgesprochen habe.

Nachdem jetzt experimentell der Beweis geliefert ist, dass sowohl die grössere Fettzersetzung als auch, wie meine Versuche zeigen, die grössere Eiweisszersetzung beim Diabetes von dem Ausfall des Zuckers im Harn herrührt, erkennen wir die Gesammtstoffzersetzungen bei der Zuckerharnruhr, der auch für das Verständniss der physiologischen Vorgänge im Thierkörper so wichtigen Krankheit, so weit als es vorläufig zu erforschen möglich ist.

1) a. a. O. S. 359.

2) Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1891, No. 39, 26. Sept.

Digitized by Google

Ueber das Verhalten der Galactose beim Diabetiker.

Von

Dr. **Fritz Voit.**

(Aus dem physiologischen Institut zu München.)

Es ist eine bemerkenswerthe, vorzüglich durch eine Reihe im hiesigen physiologischen Laboratorium ausgeführter Versuche [1]) aufgedeckte Thatsache, dass — soweit wir bis jetzt orientirt sind — nur diejenigen Zuckerarten, welche durch den Hefepilz Saccharomyces apiculatus vergähren, zu einer reichlicheren Ansammlung von Glycogen im Körper führen. Dies sind von den bisher untersuchten Zuckerarten nur die Dextrose und die Lävulose. Beide bedingen, sowohl bei der Einführung in den Magen, als auch bei subcutaner Einspritzung, eine starke Anhäufung des Dextrose-Anhydrit's in der Leber. Rohrzucker und Maltose, welche an sich nicht gährungsfähig sind, geben zwar auch bedeutendere Glycogenmengen, aber nur dann, wenn sie den Darmkanal passiren, weil sie hierbei zum grösseren Theil invertirt werden. Bringt man Rohrzucker oder Maltose mit Umgehung des Darmes in den thierischen Organismus, spritzt man sie also unter die Haut ein, so lassen sich nur kleine Mengen von Glycogen aus Leber und Muskeln gewinnen. Nach Eingabe von Galactose und Milchzucker finden sich in der Leber nur sehr kleine Mengen von Glycogen vor: beide Zuckerarten werden weder durch den Hefepilz zerlegt, noch gehen sie im Darmkanal in Dextrose über.

Milchzucker und Galactose sind also keine Glycogenbildner im eigentlichen Sinne. Das nach Fütterung dieser beiden Zucker in der Leber gefundene Glycogen rührt wahrscheinlich davon her, dass

1) C. Voit, Zeitschr. f. Biol. 1891, Bd. 28 S. 245.

Digitized by Google

der beim Eiweisszerfall entstandene Traubenzucker durch die Verbrennung der anderen eingeführten Zuckerart vor der Zersetzung bewahrt wird.

Nach Gaben von Milchzucker oder Galactose von einer Höhe, bei welcher noch keine Spur von Traubenzucker in den normalen Harn übergeht, erscheinen diese beiden Zuckerarten im Harne wieder.[1]) Der Grund dieses frühen Erscheinens des Milchzuckers und der Galactose ist nach den ausgeführten Untersuchungen offenbar der, dass der Traubenzucker als Glycogen aufgespeichert werden kann, während Galactose und Milchzucker in diesen schwerer verbrennlichen Reservestoff nicht überzugehen vermögen.

Eigenthümlich ist nun, dass, wie zuerst Bourquelot und Troisier[2]) und dann ich[3]) gefunden haben, ein Diabetiker, welcher eine nicht zu grosse Menge von Milchzucker in der Nahrung erhielt, keinen Milchzucker, sondern Traubenzucker im Harn ausschied. Da nach unseren jetzigen Kenntnissen eine Umsetzung von Milchzucker in Traubenzucker im Körper nicht erwiesen ist, so habe ich dies so erklärt, dass der Milchzucker im Organismus des Diabetikers und natürlich auch des Gesunden leichter verbrennt, als der Traubenzucker, denn sein leichteres Erscheinen im Harn des Gesunden ist nicht auf seine schwerere Verbrennlichkeit, sondern, wie schon erwähnt, auf die Unfähigkeit des Organismus ihn als Glycogen aufzuspeichern, zurückzuführen.

Da sich nun die Galactose im Körper ebenso wie der Milchzucker verhält, — sie erzeugt nur sehr wenig Glycogen und erscheint ebenso leicht wie der Milchzucker im Harn — so habe ich im Anschluss an die Milchzuckerversuche am Diabetiker auch einen Versuch mit Galactose angestellt. Man könnte nämlich gegen den Versuch mit Milchzucker einwenden, dass derselbe doch im Darmkanal oder irgendwo im Körper in Dextrose und Galactose zerfällt und

1) Bischoff und Voit, Die Gesetze der Ernährung des Fleischfressers, 1860, S. 269. — Hofmeister, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1889, Bd. 25 S. 240 und 1890, Bd. 26 S. 355; ferner die Untersuchungen Lusk's in C. Voit, Zeitschr. f. Biol. 1891, Bd. 28 S. 283.

2) Bourquelot und Troisier, Compt. rend. soc. biolog. 1889, t. 41 p. 142. Referat im Centralbl. f. Physiol. 1890, Bd. 3 S. 132.

3) F. Voit, Zeitschr. f. Biol. 1891, Bd. 28 S. 353.

Digitized by Google

der grössere Traubenzuckergehalt im Harn des Diabetikers nach Aufnahme von Milchzucker nur von der aus letzterem abgespaltenen Dextrose herrührt. Es ist diese Annahme durch meinen zweiten Milchzuckerversuch schon widerlegt worden; 100 g Milchzucker können bei jener Spaltung 50 g Dextrose liefern; nach Aufnahme von 100 g Milchzucker lieferte mein Diabetiker ein Plus von 49 g Traubenzucker im Harn, nach Aufnahme von 150 g Milchzucker ein Plus von 114 g Traubenzucker, während daraus durch die fragliche Spaltung nur 75 g Traubenzucker hätten entstehen können. Würde der Milchzucker durch Abspaltung von Dextrose den Traubenzuckergehalt des Diabetikers erhöhen, dann dürfte nach Einführung von Galactose diese Erhöhung nicht stattfinden.

Der Versuch mit Galactose ergab aber, wie bei dem mit Milchzucker, im Harn des Diabetikers eine grössere Ausscheidung von Traubenzucker.

Die Zuckerart im Harn wurde durch ihr Verhalten zu dem Hefepilz Saccharomyces apiculatus bestimmt. Da die Angaben über die Gährungsfähigkeit der Galactose widersprechend lauten[1]), so habe ich selbst einen Versuch hierüber mit den nöthigen Vorsichtsmaassregeln ausgeführt. Es wurde in einer Galactoselösung[2]) der Zuckergehalt nach der Allihn'schen Methode bestimmt, dann die Lösung mit Saccharomyces apiculatus geimpft und 6 Tage lang im Brutofen stehen gelassen, nach welcher Zeit bei der Allihn'schen Bestimmung keine Veränderung in der Menge des reducirten Kupfers bemerkbar war. Der Hefepilz war also nicht im Stande die Galactose zu zersetzen.[3])

Der Versuch mit Galactose wurde an dem gleichen Diabetiker, an welchem ich die Milchzuckerversuche gemacht hatte, angestellt. Doch war derselbe zu dieser Zeit (Juli 1891) schon in ein schwereres

1) Siehe hierüber C. Voit, a. a. O. S. 278.

2) Die Galactose wurde von Kahlbaum in Berlin bezogen.

3) Ca. 1 g Galactose wurde in 200 ccm Wasser gelöst. In der auf das Sechsfache verdünnten Lösung wurde die Allihn'sche Bestimmung ausgeführt, welche 1,488 g Zucker ergab; dann wurde die Lösung mit Saccharomyces apiculatus versetzt und nach sechstägigem Stehen im Brutofen die Bestimmung wiederholt; es ergaben sich 1,483 g Zucker.

Digitized by Google

Stadium der Krankheit eingetreten, d. h. er schied auch bei Kohlehydrat-freier Nahrung reichliche Mengen von Zucker aus.

Versuch.

3. Juli 91. Kohlehydrat-arme Kost.

4. Juli. Frühstück: 200 ccm Milch; Mittagessen: 230 g Fleisch mit 30 g Butter gebraten. Abendessen: 200 g Fleisch mit 30 g Butter gebraten; dazu im Laufe des Tages 200 g Speck und 300 ccm Weisswein.

Der Harn dieses Tages enthielt bei einer Quantität von 1970 ccm 3,898% Zucker = 76,78 g. Am dritten Tage nach der Versetzung mit der Hefe tritt bei der Allihn'schen Bestimmung keine Reduction mehr auf.

5. Juli. Gleiche Kost wie am 4. Juli; dazu 100 g Galactose.

Der Harn enthielt 5,769%, im Ganzen 146,55 g Zucker. Mit Hefe versetzt wird nach 4 Tagen das Kupferoxyd nicht mehr reducirt. Ich stelle die Resultate des Versuchs in der folgenden Tabelle zusammen:

	Menge des Harns	spec. Gewicht	Zucker %	Zucker g	Reduction nach Versetzung mit Hefe
1. Versuchstag	1970	1038	3,898	76,78	0
2. „ 100 g Galactose	2540	1039	5,769	146,55	0

100 g Galactose haben demnach eine Vermehrung von 70 g Traubenzucker im Harn des Diabetikers hervorgerufen, also sogar etwas mehr als 100 g Milchzucker, woraus abermals hervorgeht, dass nicht der aus dem Milchzucker allenfalls abgespaltene Traubenzucker diese Vermehrung hervorgerufen hat. Es bleibt daher vorläufig keine andere Erklärung dafür übrig als die, welche ich in der Milchzuckerabhandlung gegeben habe.

Digitized by Google

JUN 23 1893

Die Eiweisszersetzung beim Menschen während der ersten Hungertage.

Von

Dr. **W. Prausnitz.**

(Aus dem physiologischen Institute zu München.)

Hungerversuche am Menschen, welche über das Verhalten der Zersetzungen im Körper, besonders des Eiweisses, unter einfachsten Verhältnissen, wenn dasselbe durch Zufuhr von Nahrung nicht complicirt wird, Auskunft geben sollten, sind, abgesehen von einzelnen früheren Angaben, schon vor längerer Zeit von Pettenkofer und Voit[1]), auch von J. Ranke[2]) und Schuster[3]) ausgeführt worden. Ihre Untersuchungen erstreckten sich aber nur auf den ersten Hungertag.

Später ist von Luciani[4]) und seinen Schülern in Florenz eine sehr eingehende Arbeit veröffentlicht worden, welche über die von dem sogenannten Hungerkünstler Succi ausgeführte 30tägige Hungerreihe berichtet.

Die im Jahre 1887 über die an dem Italiener Cetti von den Berliner Forschern Senator[5]), Zuntz, Lehmann, Munk und Müller während einer 10tägigen Hungerreihe gemachten Beobachtungen in Aussicht gestellten ausführlichen Publikationen sind bisher (März 1893) nicht erschienen.

1) Zeitschr. f. Biol. 1866. Bd. 2 S. 515.

2) Archiv f. Anatomie u. Physiologie 1862. S. 311.

3) Voit, Untersuch. der Kost in einigen öffentlichen Anstalten Münchens, 1877, S. 151.

4) Luciani, Das Hungern. Deutsch von Fränkel, Hamburg Voss 1890.

5) Berl. klin. Wochenschr. No. 24, 1887, S. 425.

Digitized by Google

Es schien von Interesse zu sein, den Eiweisszerfall bei einer grösseren Anzahl von Menschen von verschiedenem Körpergewicht und verschiedener Körperbeschaffenheit zu bestimmen, um die Schwankungen desselben kennen zu lernen.

Im hiesigen physiologischen Institute waren deshalb von dem früheren Assistenten, Prof. Erwin Voit, und unter seiner Leitung von Stud. Kraus vor längerer Zeit einige zweitägige Hungerversuche ausgeführt worden. Ich habe diese Arbeit in den letzten Jahren wieder aufgenommen und an einer grösseren Anzahl Personen die Eiweisszersetzung während zweier Hungertage aus der Stickstoffausscheidung im Harn bestimmt.

Um einen Ueberblick über die Eiweisszersetzung der Versuchspersonen unter gewöhnlichen Verhältnissen zu erhalten, wurde bei den meisten schon einige Tage vorher, an welchen sie ihre gewöhnliche Lebensweise führten, ihr Harn untersucht. Die Stickstoffbestimmung wurde nach Schneider-Seegen gemacht.

Die Versuchspersonen waren zumeist Aerzte resp. Studirende der Medizin; ausser diesen wurde noch ein mir näher bekannter Kunstmaler untersucht.

Besonders bemüht war ich, Personen möglichst verschiedener Grösse und Schwere für die Versuchsreihe auszuwählen. Es waren durchweg Individuen mittleren Alters, 20—34 Jahre alt.

Das Interesse der Versuchspersonen am Resultat des Versuchs, sowie ihr Bildungsgrad, ferner der Umstand, dass sie sich freiwillig für den Versuch zur Verfügung gestellt hatten und in der Lage waren, jederzeit den Versuch zu beenden, bürgen dafür, dass sie die Versuchsbedingungen auch wirklich einhielten.

Der an einem Dienstmann gemachte Versuch (No. 14) (der Versuch ist von Herrn Dr. Ritter gelegentlich einer anderen Untersuchung angestellt worden; für die Erlaubniss der Benutzung der Zahlen sage ich Herrn Dr. Ritter meinen Dank), bei welchem die eben genannten Voraussetzungen nur theilweise eintrafen, wurde unter genauer Beaufsichtigung des während des Versuches im Institut wohnenden Mannes ausgeführt.

Die Versuche begannen Vormittags 8 Uhr. Die letzte Mahlzeit war etwa zwölf Stunden vorher genossen worden, sodass mit den

Digitized by Google

zwölf vorausgehenden Stunden und den beiden darauf folgenden eigentlichen Hungertagen 60 Stunden lang keine Nahrung aufgenommen wurde. An Getränken wurde meist etwas CO_2 haltiges Wasser, in einzelnen Fällen unter Zusatz von wenig Wein oder Schnaps genossen.

Einer Besprechung der Resultate sollen zunächst die Versuchsprotokolle vorangeschickt werden. Die Versuche sind nach dem Gewicht der Versuchspersonen in aufsteigender Reihe geordnet.

Bei den meisten der Versuche ist, wie vorher gesagt, die Stickstoffausscheidung der vorhergehenden Tage bei der gewöhnlich zugeführten Nahrung, bei einzelnen auch die Stickstoffausscheidung an den den Hungertagen folgenden Normaltagen angegeben.

Es war dies nicht in allen Fällen möglich, denn wir mussten zufrieden sein, wenn wir überhaupt die Bereitwilligkeit zum „Hungern" fanden und konnten in einzelnen Fällen die Versuchsdauer über die eigentliche Hungerzeit nicht oder nur wenig ausdehnen.

Was die Auswahl der Versuchspersonen betrifft, so zeigen die vorstehenden Protokolle, dass ausser einer grösseren Anzahl (9) Versuchen an sechs Personen mittleren Gewichts von 60—65 kg, auch noch an zwei sehr kleinen und schwächlichen, wie endlich an vier sehr starken und schweren Personen die fraglichen Untersuchungen ausgeführt worden sind.

Ein Vergleich des Gewichts der verschiedenen Versuchspersonen mit deren Grösse zeigt ferner, dass zur Untersuchung relativ schlanke und andrerseits mehr oder minder fette Personen ausgewählt wurden. So waren von den annähernd gleich schweren Versuchspersonen 12 und 13 die eine nur 160, die andere 183,5 cm hoch.

Die Versuchsreihe ist mit Rücksicht auf die vorhandenen Schwierigkeiten als eine sehr vollständige zu bezeichnen, was besonders aus der nachfolgenden Tabelle (Seite 160) hervorgeht, auf welcher ich Gewicht, Grösse und Alter der Versuchspersonen, sowie die Stickstoffausscheidung im Harn während der Hungertage und Normaltage zusammengestellt habe.

Digitized by Google

Versuch No. 1.

T., japanischer Arzt, 31 Jahre alt. Gewicht 41,66 kg, Höhe 154 cm (sehr klein und schwächlich).

		Harn		
		Menge in ccm	spec. Gewicht	N in g
1. Normaltag	Frühstück: Kaffee mit Semmel Mittags: Suppe, Kalbsbraten mit Kartoffelsalat, 1/2 l Bier Abends: Rostbraten mit grünem Salat, 1 Stück Schwarzbrod, 1,5 l Bier . . .	2290	1011	11,7
2. „	Frühstück: Kaffee mit Semmel Mittags: Suppe, Ochsenfleisch mit Kartoffelpurée, 1/2 l Bier Abends: Schlegelbraten mit gemischtem Salat, 1 St. Schwarzbrod, 1 Rettig, 1 l Bier	1860	1014,5	9,28
1. Hungertag:	Wasser und 1/4 l Wein getrunken . . .	720	1022	7,81
2. „	(nach den ersten 6 Stunden berechnet)[1]: Wasser und 1/8 l Wein getrunken . . .	236,4	1028	13,0

Versuch No. 2.

B., cand. med., 26 Jahre alt. Gewicht 45,37 kg, Höhe 143,5 cm.

		Harn		
		Menge in ccm	spec. Gewicht	N in g
1. Normaltag	. . . . .	1465	1014,5	7,54
2. „	Frühstück: Thee und etwas Obst 10 Uhr: Würstchen mit Kraut, etwas Brod Mittags: Rindfleisch, Spinat m. Ei, 3/4 l Bier Abends: Schweinsbraten m. Kart., 5/4 l Bier	2493	1010	6,35
3. „	Vormittags: 1 l Bier Mittags: Rindfleisch mit Wirsing, Kaiserschmarrn, 1 l Bier Abends: 1/2 Taube, 2,5 l Bier	3609	1006	8,07
1. Hungertag	. . . . .	973	1013	4,56
2. „	. . . . .	2182	1005	4,42
1. Normaltag	. . . . .	2117	1006	7,02
2. „	. . . . .	2725	1012	8,74

1) T. fühlte sich am zweiten Hungertag matt und schwach, weshalb er nach den ersten 6 Stunden des zweiten Hungertages das Hungern aufgab. Der bis dahin gelassene Harn wurde untersucht, die für den Stickstoff gefundene Zahl mit 4 multiplizirt als Werth für den zweiten Hungertag angenommen.

Digitized by Google

Versuch No. 3.

V., Arzt, 32 Jahre alt. Gewicht 59,70 kg, Höhe 168 cm.

		Harn		
		Menge in ccm	spec. Gewicht	N in g
1. Normaltag.	Frühstück: Kaffee mit Brod Mittags: Suppe, Rindfleisch mit Spätzeln Abends: Weckschmarren, 1 l Bier . . .	1343	—	16,82
1. Hungertag:	Wasser mit etwas Schnaps	1498	—	11,85
2. „	Wasser mit etwas Schnaps	606	1027	10,63

Versuch No. 4.

S., Arzt, 32 Jahre alt. Gewicht 59,8 kg, Höhe 167 cm.

		Harn		
		Menge in ccm	spec. Gewicht	N in g
Normaltag	. . . . .	922	1029	12,2
1. Hungertag:	einige Löffel schweren Kaffees	734	1027	9,55
2. „	etwas Wein	586	1030	13,03

Versuch No. 5.

H., cand. med., 28 Jahre alt. Gewicht 60,60 kg, Höhe 167 cm (schwächlicher, schlecht genährter Mensch).

		Harn		
		Menge in ccm	spec. Gewicht	N in g
1. Normaltag.	Frühstück: Kaffee Mittags: Kartoffelsuppe, Rindsbraten mit gerösteten Kartoffeln, 1/2 l Bier Abends: Geräuchertes Fleisch, 1 Brod, 1/2 l Bier	1620	1018	10,75
2. „	Frühstück: Kaffee Mittags: Karviolsuppe, Schweinsbraten mit gemischtem Salat, 1/2 l Bier Abends: Gansjung mit Kartoffelnudeln, 1 Brod, 1,5 l Bier	1824	1014	9,21
3. „	Frühstück: Kaffee Mittags: Juliensuppe, Rindfleisch m. Bohnen, 1 Brod, 1/2 l Bier Abends: Wurst, 1 Brod, 2 l Bier . . .	2224	1014	10,73
4. „	Frühstück: Kaffee Mittags: Gerieb. Teigsuppe, 1/2 Port. Nierenbraten mit geröst. Kartoffeln, 1/2 l Bier Abends: 1/2 Portion kalten Nierenbraten, 1 Brod, 1,5 l Bier	1530	1017	9,58

Digitized by Google

		Harn		
		Menge in ccm	spec. Gewicht	N in g
5. Normaltag.	Frühstück: Kaffee Mittags: Suppe m. Leberknödeln, Schweinefleisch mit Kraut, 1 Brot, 3/4 l Bier Nachm. 4 Uhr: Kalbsbraten	1292	1020	12,04
1. Hungertag	. . . . .	734	1027,5	13,33
2. „	. . . . .	555	1030	10,99
1. Normaltag.	Frühstück: Kaffee mit Kuchen Mittags: Schinken, Knödelsuppe, Kalbsschnitt mit Bohnen, 3/4 l Bier Abends: 3/4 l Bier, 1 Brod	1412	1010	6,99

Versuch No. 6.

H., cand. med., 28 Jahre alt. Gewicht 60,60 kg, Höhe 167 cm (dieselbe Versuchsperson wie bei Versuch No. 5).

		Harn		
		Menge in ccm	spec Gewicht	N in g
1. Normaltag.	Frühstück: Kaffee Mittags: Pfannenkuchensuppe, Schweinefleisch mit Kraut, 1/2 l Bier Abends: Kalbsbraten m. Salat, Käse, 2 Brod, 1,5 l Bier	1720	1016	12,32
2. „	Frühstück: Kaffee Mittags: Schweinsbraten mit Kraut und gerösteten Kartoffeln, 1/2 l Bier, 1 Brod Abends: Schweinswürste m. Kraut, 2 Brod, 1,5 l Bier	1670	1013	8,54
3. „	Frühstück: Kaffee Mittags: Hirnsuppe, Schweinefleisch mit Kraut, 1/2 l Bier, 1 Brod Abends 6 Uhr: Kalbsbraten	1320	1016	7,77
1. Hungertag	. . . . .	700	1028	9,86
2. „	. . . . .	640	1026	10,25
1. Normaltag.	Frühstück: Kaffee Mittags: Nierenbraten m. Salat, 1/2 l Bier, 1 Brot Abends: Milzwurst mit Salat, 1 Brod, 3/2 l Bier	1611	1012	8,44
2. „	. . . . .	1357	1012	7,94
3. „	. . . . .	1700	1010	6,01

Digitized by Google

Versuch No. 7.

K., cand. med., 21 Jahre alt. Gewicht 60,87 kg, Höhe 167 cm (ziemlich schlank gebaut).

	Harn		
	Menge in ccm	spec. Gewicht	N in g
1. Hungertag	709	1029	9,3
2. „	548	1034	12,5

Versuch No. 8.

Dieselbe Person wie bei Versuch No. 7.

	Harn		
	Menge in ccm	spec. Gewicht	N in g
1. Normaltag: Gemischte Kost	1377	1024,5	14,2
2. „ Von Mittag an gehungert	1125	1029	15,25
1. Hungertag	717	1030	14,0
2. „	655	1030	14,85

Versuch No. 9.

P., Arzt, 28 Jahre alt. Gewicht 62,06 kg, Höhe 163 cm.

	Harn		
	Menge in ccm	spec. Gewicht	N in g
1. Normaltag. Frühstück: Thee und 1 Brödchen Mittags: Suppe, 2 Fleischgänge, 1 Kuchen, 1/4 l Wein Abends: 1 Rostbraten mit gerösteten Kartoffeln, 1 l Bier	1357	1027	18,63
1. Hungertag	1154	1020	12,87
2. „	960	1025	13,78

Versuch No. 10.

(Dieselbe Versuchsperson wie bei No. 9.)

P., Arzt, 29 Jahre alt. Gewicht[1]) 62,92 kg, Höhe 163 cm.

	Harn		
	Menge in ccm	spec. Gewicht	N in g
1. Normaltag. Frühstück: Thee und 1 Brödchen Mittags: Geräuchertes Fleisch mit Linsen, 1 Brod, 1/2 l Bier, 1 Mehlspeise Abends: Goulasch m. Reis, 1 Brod, 1/2 Hummer, 1/2 l Bier, 1 Glas Glühwein, 1/2 l Wein	1435	1025	15,45

1) Gewicht am Beginn des Hungerns 62,92 kg
„ „ Schluss „ „ 61,55 „
Abnahme 1,37 kg

Digitized by Google

		Harn		
		Menge in ccm	spec. Gewicht	N in g
2. Normaltag.	Frühstück: Thee und 1 Brödchen Mittags: Suppe, 2 Fleischgänge und Mehlspeise, 1/4 l Wein Abends: Bries, 1/2 Taube, Käse, 3 Brötchen, 1/4 l Wein, zwischen 8—11 Uhr noch 1/2 l Bier	2140	1016	16,23
1. Hungertag:	Apollinaris	1020	1018	7,88
2. „	Apollinaris	1290	1022	14.51

Versuch No. 11.

B., cand. med., 27 Jahre alt. Gewicht 64,95 kg, Höhe 162 cm.

	N in g
Normaltag	12,4
1. Hungertag	7,7
2. „	12,61 [1])

Versuch No. 12.

O., Arzt, 26 Jahre alt. Gewicht 83,3 kg, Höhe 160 cm.

	Harn		
	Menge in ccm	spec. Gewicht	N in g
1. Normaltag	1854	1017	15,78
2. „	1255	1027	16,90
1. Hungertag	822	1024	13,25
2. „	850	1028	16,01

Versuch No. 13.

B., Kunstmaler, 30 Jahre alt. Gewicht 84,51 kg, Höhe 183,5 cm.

		Harn		
		Menge in ccm	spec. Gewicht	N in g
1. Normaltag		2250	1015	13,60
2. „	Frühstück: Kaffee mit 1 Brödchen Mittags: Bouillon mit Ei, Rindsbraten mit geröst. Kartoffeln, 1/2 l Bier, 1 Tasse Kaffee 5 Uhr: 1 Tasse Kaffee Abends: 1 St. Brod, 2 Scheiben Corned Beef, 2 Tassen Thee	2200	1016	13,93

1) Versuchsperson wachte in der Nacht, wenige Stunden vor Ende des Versuches, auf, fühlte sich etwas schwach und nahm deshalb ein gekochtes Ei (mit etwa 1 g Stickstoff) zu sich; einen irgendwie erheblichen Einfluss auf die Eiweisszersetzung resp. Stickstoffausscheidung dürfte dies sicherlich nicht gehabt haben.

Digitized by Google

	Harn		
	Menge in ccm	spec. Gewicht	N in g
1. Hungertag [1])	2035	1010	8,24
2. „	2150	1015	14,93
Normaltag: Gemischte Kost	2555	1016	17,95

Versuch No. 14.

Rast, Dienstmann, 34 Jahre alt. Gewicht 85 kg, Höhe 178 cm (sehr kräftiger Arbeiter).

	Harn		
	Menge in ccm	spec. Gewicht	N in g
1. Hungertag	1253	1017	11,72
2. „	1705	1011	12,96

Versuch No. 15.

v. P., cand. med., 23 Jahre alt. Gewicht 118,84 kg [2]), Höhe 191,5 cm.

	Harn		
	Menge in ccm	spec. Gewicht	N in g
1. Normaltag. Frühstück: 1 Tasse Kaffee und 1 oder 1½ Stück Brod Mittags: Suppe, Fleisch m. Gemüse, 1 oder 1½ Stück Brod, Obst Abends: Braten, 1 oder 1½ Stück Brod, 1—2 l Bier	1383	1030	23,18
2. „	1511	1029	22,32
3. „	1573	1028	23,11
1. Hungertag	990	1030	17,26
2. „	886	1032	19,83
1. Normaltag	1237	1031	24,44
2 „	1192	1030	20,19

1) An den Hungertagen wurde Apollinaris, Selters oder Wasser getrunken.

Gewicht vor dem Hungern	84,51 kg
„ nach „ „	83,25 „
Abnahme	1,26 kg

2)

Gewicht vor dem Hungern	118,84 kg
„ nach „ „	115,06 „
Abnahme	3,78 kg

Digitized by Google

Zusammenstellung der 15 Versuche.*)

No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Gewicht in kg . .	41,7	45	59,7	59,8	60,6	60,6	60,9	60,9	62,1	62,9	65	83,3	84,5	85	118,8
Grösse in cm . . .	154	143,5	168	167	167	167	167	167	163	163	162	160	183,5	178	191,5
Alter in Jahren . .	31	26	32	32	28	28	21	21	28	29	27	26	30	34	23
Stickstoffausscheidung im Harn in g: 1. Normaltag	11,7	64	—	—	9,6	8,5	—	14,2	—	15,5	12,4	15,8	13,6	—	22,3
2. Normaltag	9,3	81	16,8	12,2	12,0	7,8	—	15,3	18,6	16,2	12,4	16,9	13,9	—	23,1
1. Hungertag	7,8	4,6	11,9	9,6	13,3	9,9	9,3	14,0	12,9	7,9	7,7	13,3	8,2	11,7	17,3
2. Hungertag	13,0	4,4	10,6	13,0	11,0	10,3	12,5	14,9	13,8	14,5	12,6	16,0	14,9	13,0	19,3
Normaltag	—	7,0	—	—	7,0	8,4	—	—	—	—	—	—	—	—	24,4
	—	8,7	—	—	—	7,9	—	—	—	—	—	—	—	—	20,2

*) Nach den bisherigen Untersuchungen wurden folgende N-Mengen am ersten Hungertage ausgeschieden:

	Gewicht der Versuchsperson	N im Harn
Luciani	62,4 kg	13,81
Senator u. a. . .	57,0 „	13,50
Pettenkofer u. Voit	71,09 „	11,33
„ „	71,76 „	10,96
J. Ranke	71,3 „	8,96
Schuster	52,5 „	6,63

Digitized by Google

Das Ergebniss aller Versuche, wie es in der vorstehenden Tabelle zusammengestellt ist, lässt zunächst als besonders auffallend erscheinen, dass in der Mehrzahl der Fälle (unter 15 Fällen 12 mal) die Stickstoffausscheidung am zweiten Hungertage eine höhere war, als am ersten, während dieselbe beim Hunde an den ersten Hungertagen zumeist wesentlich grösser ist, als an den späteren; es ist vollkommen sicher, dass die grossen Schwankungen in der Eiweisszersetzung beim Hunde am ersten Hungertage abhängig sind von der vorher in der Nahrung aufgenommenen Eiweissmenge: denn je reichlicher vorher das Thier mit eiweissartigen Stoffen gefüttert worden war, desto höher ist die Stickstoffzahl am ersten Hungertage; nach einer geringen Eiweisszufuhr dagegen, namentlich wenn zugleich stickstofffreie Substanzen gereicht worden sind, ist die anfängliche Stickstoffausscheidung nur wenig höher als an den späteren Tagen.

Bei dem Hungerer Cetti von 57 kg Gewicht sank die Stickstoffausscheidung vom ersten bis zum zehnten Hungertage ganz langsam und allmählich von 13,5 bis 9,3 g. — Der Hungerer Succi von 62,4 kg Gewicht entleerte am ersten Tage 13,8, am zehnten Tage 6,7 und am 29. Tage nur 4,1 g Stickstoff[1]).

Es frägt sich, wie ist das Ansteigen der Stickstoffmenge des Harns bei der Mehrzahl meiner Fälle zu erklären?

Der Zerfall des Eiweisses und die Ausscheidung des Stickstoffes ist abhängig von verschiedenen Factoren, vor allem von der Menge des im Körper vorhandenen Circulations- und Organeiweisses und der sogenannten Eiweissschützer. Ist in einem bestimmten Organismus am ersten Hungertage neben dem Organeiweiss noch viel von der Nahrung des vorhergehenden Tages stammendes Circulationseiweiss vorhanden, so wird entsprechend mehr Eiweiss zerstört werden und zwar um so mehr, je weniger stickstofffreie Stoffe im Körper abgelagert sind. Von diesen kommt das Fett des Körpers in Betracht, aber auch das in höherem Grade Eiweiss sparende Glykogen, welches jedenfalls bei gut genährten Individuen in grösserer Masse abgelagert ist, als bei schlecht genährten, in besonders grosser

1) Der Stickstoffgehalt des Harns ist von Luciani (S. 121) nur nach Hüfner's Methode bestimmt worden, ist also wesentlich zu niedrig ausgefallen.

Digitized by Google

Quantität aber, wenn vorher in der Nahrung viel Kohlehydrate dargereicht worden sind.

Nur bei den Versuchen No. 2, 3 und 5 nahm die Stickstoffmenge im Harn am zweiten Hungertage ab, wie es beim Hunde die Regel zu sein pflegt. Bei Versuch No. 3 hatte die schwächliche Versuchsperson, welche in ihrer Nahrung verhältnissmässig viel Eiweiss aufzunehmen pflegte, am ersten Hungertage viel Circulationseiweiss zu zersetzen, ohne dass dieses durch reichlich vorhandene Eiweissschützer vor der Zersetzung geschützt worden wäre; am zweiten Tage war die Stickstoffausscheidung eine kleinere, weil das Circulationseiweiss dabei in geringerer Menge vorhanden war, als am ersten Tage.

Im Gegensatze hierzu war Versuchsperson No. 2 zwar klein aber enorm fettreich. Bei seiner eigenthümlichen Lebensweise (Aufnahme von relativ wenig Eiweiss und grossen Mengen von kohlehydratreichem Bier) ist jedenfalls auch der Glykogengehalt ein sehr hoher gewesen und es ist anzunehmen, dass die sonst schon am zweiten Tag erfolgte Erhöhung des N-Ausscheidung bei ihm erst am dritten zu beobachten gewesen wäre. Die grosse Differenz des ausgeschiedenen Stickstoffes an Normal- und Hungertagen ist in der Art des von B. grossentheils aufgenommenen Stickstoffes zu erklären; stammte doch der an den Normaltagen ausgeschiedene N in erheblicher Menge von den N-haltigen Extraktivstoffen des Bieres, welche während des Hungerns dem Körper nicht geboten wurden.

Bei Versuch No. 5 hatte die sehr schlecht ernährte Versuchsperson am Abend vor Beginn des Hungerns eine grosse Fleischportion genossen, wodurch ebenfalls am ersten Hungertag, wie bei No. 3, eine reichliche Menge Circulationseiweiss vorhanden war. Bei dem später ausgeführten Versuch No. 6 wurde von der nämlichen Versuchsperson absichtlich nur eine mässige Menge Fleisch vorher gegessen, weshalb am ersten Hungertage weniger Circulationseiweiss zur Verfügung stand, während das Organeiweiss zunächst noch durch Glykogen und Fett geschützt wurde.

In allen anderen Fällen war die Stickstoffausscheidung am zweiten Hungertage eine höhere als am ersten; offenbar findet sich beim Menschen, da er in seiner gemischten Nahrung im Verhältniss

Digitized by Google

zum Eiweissgehalt der Nahrung viel Fett und namentlich viel Kohlehydrate geniesst, nur wenig Circulationseiweiss, jedoch viel Glykogen und Fett; namentlich das reichlich abgelagerte Glykogen schützt am ersten Hungertage einen Theil des Eiweisses vor der Zerstörung, es wird aber an diesem ersten Hungertage grösstentheils zersetzt, so dass am zweiten Hungertage die schützende Wirkung wegfällt und mehr Eiweiss angegriffen wird. Der fleischfressende Hund dagegen nimmt für gewöhnlich relativ mehr Eiweiss und vor allem weniger Kohlehydrate auf, so dass für die ersten Hungertage viel Circulationseiweiss vorhanden ist, jedoch weniger von dem schützenden Glykogen, weshalb er an den ersten Hungertagen zumeist viel mehr Eiweiss zersetzt als an den späteren.[1]) Man darf daher beim Menschen erst die Stickstoffausscheidung am zweiten Hungertage als die für den Hunger charakteristische bezeichnen.

Was nun die Stickstoffausscheidung am zweiten Hungertage bei den verschiedenen Menschen betrifft, so schwankt dieselbe in unseren Fällen, abgesehen von No. 2, innerhalb relativ geringer Grenzen, von 10,3 bis 19,3 g. Im Mittel von 14 an 11 Personen ausgeführten Versuchen beträgt sie 13,8 g, entsprechend 86,3 g Eiweiss. Die Stickstoffmenge steigt im Allgemeinen mit dem Gewicht der Versuchspersonen an, da ein Hauptfaktor der Grösse der Eiweisszersetzung die Masse der Organe ist; jedoch ist der Eiweisszerfall nicht proportional dem Körpergewichte, denn kleinere Organismen zersetzen verhältnissmässig mehr

1) Bei Succi findet Luciani ebenfalls an den ersten zwei Tagen weniger Stickstoff im Harn als in den drei nächstfolgenden, was, wie er glaubt, mit Voit's Lehre im Widerspruch stehe; meine Erklärung zeigt, dass dies durchaus nicht der Fall ist. Lnciani meint zwar, dies rühre davon her, dass Succi an den ersten zwei Tagen kein Wasser trank und durch Laudanum am ersten Tage das schmerzliche Hungergefühl beseitigte. Meine Versuchspersonen zeigten jedoch das Gleiche ohne Wasserabstinenz und ohne Laudanum. Ich möchte bei dieser Gelegenheit bemerken, dass Luciani da, wo er den Anschauungen Voit's entgegentritt, dieselben manchmal missverstanden hat. Jeder, der die Arbeiten Voit's kennt, wird leicht diese Stellen herausfinden; auch sind Luciani's Schlussfolgerungen nicht selten gewagte, z. B. wo er schliesst, dass die Mineralwässer wirkliche Nährmittel seien und den Stoffverbrauch im Körper hinderten, da bei ihrem Gebrauche die Gewichtskurve langsamer abfiel, was aber einfach durch eine Zurückhaltung von Wasser im Körper erklärt werden kann, besonders da die Stickstoffmenge im Harn dabei nicht abnimmt, sondern eher zunimmt.

Digitized by Google

Eiweiss als grössere. Wenn dieses Ansteigen nicht ganz gleichmässig verläuft, so hat das darin seinen Grund, dass die Eiweisszersetzung, wie schon erwähnt, von verschiedenen Faktoren abhängig ist.[1]) Sie wird bekanntlich nicht nur von der Masse der Organe, sondern noch von der Zusammensetzung des Organismus bestimmt; bei fettreicheren Individuen ist sie kleiner als bei mageren, welche des Eiweiss schützenden Fettes entbehren.

Es treffen auf 100 kg Gewicht am zweiten Hungertage Stickstoff im Harn:

1.	31,2	5.	18,1	9.	22,2	13.	17,6
2.	9,8	6.	17,0	10.	23,1	14.	15,3
3.	17,7	7.	20,5	11.	19,2	15.	16,2[2])
4.	21,7	8.	24,4	12.	19,2		

War es zunächst auch nur in unserer Absicht gelegen, die Eiweisszersetzung des Menschen während des Hungerns festzustellen, so haben die vorliegenden Versuche, zu welchen sich ausser dem Dienstmann 11 gebildete Personen zur Verfügung stellten, die grösstentheils durch ihr Studium als Mediciner und mehrjährige wissenschaftliche Thätigkeit in medicinischen Instituten scharf zu beobachten gelernt hatten, auch unsere Vorstellung über die beim Hungern entstehenden Gefühle geklärt.

Es sei hier zunächst bemerkt, dass von den zwölf Versuchspersonen nur die eine (erste), wie aus dem Gewicht und der Grösse schon zu entnehmen ist, eine sehr zarte, schwächliche Person, nach 44stündigem Hungern auf meinen Rath und Wunsch den Versuch

1) Dass an den späteren Hungertagen nur sehr wenig zersetzt wird, geht auch aus den Beobachtungen von O. Schultzen an einem 19jährigen Mädchen mit Oesophogusverschluss hervor, welches am 15. und 16. Hungertage nur je 2,8 g Stickstoff im Harn ausschied; nach Tuczek schied ein die Nahrung verweigernder Geisteskranker von 65 kg Gewicht am 15. bis 21. Hungertage im Mittel täglich 4,25 g Stickstoff im Harn aus, ein anderer von 54 kg Gewicht im Mittel bei 16tägigem Hunger 4,29 g. — Ein 19jähriges Mädchen, welches in Folge eines chronischen Magengeschwüres aufs äusserste abgemagert war, lag bei minimalster Aufnahme von Nahrung, die ihm grösstentheils durch Klystiere beigebracht wurde, monatelang fast bewegungslos da und schied nach der Beobachtung von Prof. Voit an zwei aufeinander folgenden Tagen nur etwas über 1 g Stickstoff im Harn aus; das Körpergewicht betrug nach der Genesung nur 34 kg.

2) Luciani . . 22,1 Pettenkofer u. Voit . 15,6 Schuster . 12,6
Senator u. a. 23,7 J. Ranke 12,6

Digitized by Google

unterbrach, d. h. wieder Nahrung zu sich nehmen musste, weil sie sich so matt fühlte, dass sie schon einige Stunden vorher sich zu Bett begeben hatte; mit der Nahrungsaufnahme trat bald wieder der frühere Zustand ein.

Bei Versuch No. 11 ass, wie schon im Versuchsprotokoll erwähnt, die sehr ängstliche Versuchsperson wenige Stunden vor Schluss des Versuches nach ungefähr 56stündigem Hungern, weil sie sich schwach fühlte, ein Ei.

Sonst ist während der 15 Versuche irgendwelche Gesundheitsstörung nicht beobachtet worden; nach beendetem Versuch hat nur die grösste und stärkste der Versuchspersonen (No. 15) einige Tage über hochgradige Nervosität zu klagen gehabt.

Während des Versuches sind alle, die sich desselben unterzogen (mit Ausnahme von No. 1), ihrer gewohnten Beschäftigung nachgegangen. Bis auf ein Nachlassen der sonstigen Körperfrische war nichts zu bemerken. Ich habe selbst zwei der Versuche ausgeführt, ohne dass es mir möglich wäre, eine Schilderung des vielbesprochenen Hungergefühls zu geben. Beim Ausfallen der ersten Mittagsmahlzeit merkte ich, dass mir etwas fehlte, an das ich sonst gewöhnt war, wie man etwa das Ausgehen vermisst, wenn man durch irgend welche Ursache (eine kleine Erkältung oder dgl.) einige Tage ans Zimmer gefesselt ist. Von bestimmten Störungen, insbesondere von Schmerzen, Drücken oder Bohren am Magen oder Darm konnte weder ich, noch eine andere der Versuchspersonen etwas bemerken.

Damit stimmen auch Beobachtungen überein, welche schon früher an Hungernden gemacht worden sind.

So ist von einem Offizier in einer politischen Zeitung von einer grösseren Truppenmasse berichtet worden, welche im Feldzuge 1870/71 bei den stärksten Anstrengungen etwa 60 Stunden lang keine Nahrung genoss.

Bei seiner Vorstellung in der Berliner medicinischen Gesellschaft[1]) erklärte Cetti: „Von dem Tage an, wo ich mein Hungerexperiment anfing, habe ich keine Angst gehabt, nicht im Geringsten. Von dem Augenblick, wo ich mein Experiment anfing, bis zum Sonntag Abend (Ende des neunten Hungertages) habe ich nicht

1) Berliner klin. Wochenschrift 1887, S. 292.

Digitized by Google

das Geringste an Appetit und Hunger gefühlt, das behaupte ich auf meine Ehre." . . .

In dem Bericht der Aerzte über den Cetti'schen Hungerversuch[1]) ist diesbezüglich nur bemerkt, dass Cetti am siebenten und achten Tage über Kolikschmerzen klagte und Aufstossen hatte, Beschwerden, die jedoch leicht vorübergingen.

Wenn im Gegensatze zu Cetti, sein als Hungerkünstler viel berühmterer College, der von Luciani untersuchte Succi beim Beginn seiner öfters wiederholten 30—40tägigen Hungerversuche behufs „Stillung der Magenschmerzen oder des peinlichen (soll gewiss „peinigenden" heissen Pr.) Hungergefühls" einen von ihm aus Morphium, Haschish, Pfeffermünztinktur, Lakritzensaft und Chloroform hergestellten Trank genoss, so ist das genügend damit zu erklären, dass er entweder, wie die übrigen Menschen auch, den Hunger für schmerzhaft hielt, ohne sich von der Unrichtigkeit seiner Ansicht überzeugt zu haben; oder aber, er that es, um für sich und seinen Trank, den er auch verkaufte, Interesse zu erregen.

Dass Succi in der That beim Hungern keine Schmerzen empfand, geht zweifellos aus den nachfolgenden Worten Luciani's[2]) hervor:

„Diese und ähnliche, für jedermann klare Dinge, sind gute Beweise dafür, dass Succi das lange Fasten ohne Beschwerde und ohne in einen für Krankheit zu haltenden Zustand zu verfallen, ertragen hat. Es wäre albern, wollte man annehmen, er habe, trotz Krankheitsgefühles und -Zustandes, infolge höchster Willensanspannung den gewöhnlichen Gesundheitszustand 30 Tage lang hintereinander simulirt.

Wir besitzen indes andere objective Thatsachen von wissenschaftlichem Charakter und grösserem Werthe, um uns zu überzeugen, dass während des Hungerns alle Functionen, von denen das Allgemeinbefinden abhängt und nach denen man Gesundheit oder Krankheit bemessen kann, bei Succi streng in der physiologischen Breite verblieben."

1) a. a. O.
2) Luciani, S. 224.
3) Luciani, S. 33.

Digitized by Google

Professor Voit hat an Hungerhunden ganz das Gleiche beobachtet; nur am ersten Hungertage bellte der Hund zu der Zeit, an welcher er gewöhnlich sein Fressen vorgelegt erhielt; an den späteren Hungertagen lag er zumeist ruhig im Käfig und war beim Herumführen vollkommen munter.

Ich glaube daher, dass die bisher gewöhnlich vertretene Ansicht, dass das Hungern schmerzhaft sei, oder ein besonderes Gefühl dabei auftrete, eine irrige ist. Die zeitweise Entziehung der Nahrung allein bereitet keine Schmerzen, wie sie bei Reizung sensibler Nerven (starken Druck, hoher Temperatur u. s. w.) hervorgerufen werden. Wenn dennoch das Hungern auch während kürzerer Zeit so gefürchtet ist, so ist das nicht mit einer Störung des Allgemeinbefindens oder einzelner Organe (Magen und Darm), sondern damit zu erklären, dass die unglücklichen Verhältnisse derer, welche zum Hungern gezwungen sind, einen solch deprimirenden Einfluss auf die Psyche ausüben, dass ihnen der Hungerzustand unerträglich erscheint.

Digitized by Google

Die Abstammung des beim Phlorhizindiabetes ausgeschiedenen Zuckers.

Von

Dr. W. Prausnitz.

(Aus dem physiologischen Institute der Universität München.)

Zur Entscheidung der Frage, ob bei dem durch Darreichung von Phlorhizin entstehendem Diabetes der im Harn ausgeschiedene Traubenzucker von dem im Körper vorhandenen Glykogen herstammen kann, habe ich nachfolgende Versuche angestellt[1]).

Versuch 1.

Zwei gleich schwere weibliche Boxe erhielten täglich 500 g Fleisch und 100 g Speck.

	Gewicht	
	I.	II.
9. XII. 90	23,350 kg	23,500 kg
10. „	23,500 „	23,400 „
13. „	22,900 „	22,900 „
14. „	22,950 „	22,630 „
15. „	22,850 „	22,550 „

Am 15. Dezember, 24 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme wurde Box II durch Chloroform getödtet und das Glykogen desselben bestimmt.

Die Leber wurde sofort, in feine Stücke zerschnitten, ins siedende Wasser gebracht. Ebenso eine Partie Muskeln von Brust, oberer und unterer Extremität und dem Rücken. Die weitere Glykogenbestimmung wurde dann genau nach der neueren Külz'schen Methode vorgenommen.

1) Die Versuche sollen die von v. Mering mitgetheilten (s. v. Mering, Ueber Diabetes mellitus. Zeitschr. f. klin. Medicin 1889, S. 436) ergänzen.

Digitized by Google

Zur Berechnung des Glykogengehaltes der gesammten Muskulatur wurde die Muskulatur der intakten Körperseite, d. i. derjenigen Seite, von welcher die ersten Stücke nicht entnommen waren, abpräparirt und gewogen.

Die Leber wog 653,5 g.

Das Kalidecoct war 2905 ccm; von demselben wurden 500 ccm zur Glykogenbestimmung weiter verarbeitet und enthielten 3,742 g Glykogen; in der ganzen Leber waren also 21,74 g Glykogen vorhanden.

Die Muskulatur der einen Seite wog 4351 g, die des ganzen Thieres wird nicht 8702 g, sondern auf etwa 9000 g anzunehmen sein, weil die absolut genaue Abpräparation der Muskeln nicht leicht durchführbar und weil ferner beim Abpräpariren ein Wasserverlust unmöglich zu verhüten ist.

Wieviel Procent Glykogen in der Muskulatur enthalten waren, ergab die sofort nach dem Tode des Thieres angesetzte Bestimmung.

In 123,5 g Muskel waren 0,9215 g, d. i. 0,75 %, in der Gesammtmuskulatur (9000 g) 67,15 g Glykogen. Leber und Muskeln, die hauptsächlichen Glykogendepots des thierischen Körpers, enthielten also

21,74 g
67,15 g
———
88,89 g Glykogen.

Der Gesammtglykogengehalt des ganzen Thieres, dessen genaue Bestimmung mit den gewöhnlichen Laboratoriumsmitteln leider nicht möglich ist, wird auf annähernd 100 g zu schätzen sein, da ja in den Knochen und den Eingeweiden auch geringe Mengen von Glykogen enthalten sind[1]). Auf das Kilo Thier kamen demnach etwa 4,4 g Glykogen. Ein irgendwie erheblicher Fehler kann bei dieser Schätzung nicht vorhanden sein.

Den Glykogengehalt eines grösseren Thieres absolut genau zu bestimmen, ist, wie gesagt, leider nicht möglich, da es, besonders

1) Vergl. Cramer, Beiträge zur Kenntniss des Glykogens. Zeitschr. für Biol. Bd. 24 S. 88 u. f.

Prausnitz, Ueber den zeitlichen Verlauf der Ablagerung und des Schwindens des Glykogens. Zeitschr. f. Biol. Bd. 26 S. 404.

Digitized by Google

bei grösseren Thieren, ausgeschlossen ist, dieselben bald nach dem Tode auf eine Temperatur zu bringen, bei welcher die Umwandlung des Glykogen im Traubenzucker nicht mehr stattfindet. Auch wenn man die Thiere sofort nach dem Tode zerlegt und grössere Stücke abpräparirter Muskeln in das siedende Wasser bringt, dauert es doch immerhin noch eine beträchtliche Zeit, bis die Wärme in die innersten Theile des Muskels eingedrungen ist.

In der Zwischenzeit wird sicherlich ein je nach den Verhältnissen mehr oder minder beträchtlicher Theil des Glykogens zerstört werden.

Zerschneidet man andrerseits die grob abpräparirten Muskeln in dünne Scheiben, so vergehen bei einer derartigen Zerlegung eines grösseren Thieres, auch bei zahlreicher Assistenz, doch etwa 25 bis 30 Minuten, bis die eine Körperhälfte zerschnitten und ins siedende Wasser gebracht ist. In dieser Zeit können aber, wie ich durch genaue Controllversuche[1]) bewiesen habe, 25—40 % des ursprünglich vorhandenen Glykogens verloren gehen, so dass es mir richtiger erschien, bei den vorliegenden Versuchen aus verschiedenen Muskelpartien (Brust, Rücken, obere und untere Extremität) einzelne Stücke sofort nach dem Tode herauszunehmen und diese, in feinere Scheiben zerlegt, ins siedende Wasser zu bringen. Aus der in dieser Weise eingeleiteten Glykogenbestimmung wurde dann, wie oben angegeben, der Gesammtglykogengehalt der Muskeln berechnet.

An den folgenden zwölf Tagen, nachdem der Controllhund getödtet war, hungerte der zweite Hund, und erhielt nur Phlorhizin, welches ihm in Gelatinekapseln eingegeben wurde. Die dann von demselben im Harn ausgeschiedenen Traubenzuckermengen sind aus der nachfolgenden Tabelle ersichtlich.

(Siehe Seite 171.)

Die Hündin wurde täglich mehrere Male katheterisirt. Wie schon in der Tabelle angegeben, liess jedoch die Hündin, welche durch das vorausgehende Hungern, die wiederholten Phlorhizingaben und die dadurch hervorgerufenen Diarrhöen sehr geschwächt war, mehrere Male Harn in den Käfig, der, wenn er mit dem diarrhöischen Koth in Berührung gekommen war, zur Zuckerbestimmung nicht verwandt

1) Zeitschr. f. Biol. Bd. 26 S. 413.

Digitized by Google

Tabelle 1.

Datum	Phlorhizin in g	Harnmenge in ccm	Spec. Gewicht	Trauben-zucker	Gewicht des Hundes	Bemerkungen
			g	g	g	
15./16.	18	1150	1030	55,43	22,85	Diarrhoe, Harn im Käfig, nicht zur Untersuchung verwandt.
16./17.	0	1234	1019	31,02	—	—
17./18.	10	685	1045	39,62	—	Nachmitt. erbrochen, Harn i. Käfig, nicht zur Untersuchung verwandt.
18./19.	10	432	1035	29,37	—	Nachmitt. erbrochen.
19./20.	6				—	Nachmitt. erbrochen. Wegen den auftretend. Diarrhöen bekommt der Hund vom 18. an bei jeder Phlorhizingabe 12 bis 15 Tr. Tinctur Opii spl. Der Koth ist nichts desto weniger zumeist diarrhöisch.
20./21.	0	1655	1021	51,30	—	
21./22.	8				—	
22./23.	8	335	1042	17,55	19,85	
23./24.	8	940	1022	32,68	19,50	
24./25.	8				—	
25./26.	8	980	1011	14,94	18,90	
26./27.	8	935	1012	14,79	18,52	
	92			286,70		

wurde. Wäre es möglich gewesen, den Harn stets vollständig aufzufangen, so hätte ich natürlich eine noch grössere Zuckermenge nachweisen können.

Die Hündin wurde am 27. XII. getödtet und genau wie die erste auf ihren Glykogengehalt untersucht.

Die Leber wog 508 g, es fanden sich in derselben nur noch Spuren von Glykogen.

Die erste sofort nach dem Tode entnommene Muskelpartie von Brust, oberer und unterer Extremität und Rücken der einen Seite wog 134,5 g und enthielt 0,397 g Glykogen = 0,3%.

Die darauf sorgfältig abpräparirte Muskulatur der anderen Seite wog 3131 g, die gesammte Muskulatur wird daher auf etwa 6500 g (35% des ganzen Thieres) zu schätzen sein, in welcher bei einem Procentgehalt von 0,3% also 19,5 g Glykogen enthalten waren. Der Gesammtglykogengehalt des ganzen Thieres wird daher etwa 25 g betragen haben.

Digitized by Google

Versuch 2.

Von zwei weiblichen Dackeln bekam der eine (a) täglich 300 g ausgeschnittenes Fleisch und 40 g Speck, der andere etwas schwerere (b) täglich 300 g Fleisch und 50 g Speck; ihr Gewicht blieb bei dieser Fütterung annähernd gleich:

	a	b
1. XII.	6050 g	7850 g
2. „	5900 „	7780 „
3. „	6000 „	7800 „
4. „	6000 „	7850 „

24 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme wird der kleinere (a) durch Chloroform getödtet.

Das Gewicht der Leber betrug 233,5 g. Von 495 ccm Kalidecoct wurden 165 ccm auf Glykogen untersucht. Diese enthielten 2,448 g Glykogen, die ganze Leber demnach 7,344 g Glykogen.

Zur Bestimmung des Glykogens des übrigen Körpers wurde, da das Thier relativ klein war, die Muskulatur der einen Seite genau in der Mittellinie abpräparirt, zerschnitten und mit den Knochen ins siedende Wasser gebracht. Vom Kopfe wurde nur die äussere Muskulatur verwandt.

Vorher waren, wie bei dem früheren Versuch, von der anderen Seite des Thieres von verschiedenen Theilen des Körpers (Brust, Rücken, obere und untere Extremität) Muskelpartien herausgeschnitten und zur sofortigen Bestimmung des procentigen Glykogengehaltes der Muskeln verwandt worden.

Bei dieser letzteren Bestimmung erhielt ich einen Glykogengehalt der Muskeln von 0,775% — bei dem analogen Box (S. 169) hatte ich 0,75% gefunden.

Unter der Annahme, dass, wie bei dem unter ähnlichen Verhältnissen ernährten Box, der Dackel ebenfalls 40% seines Körpergewichtes Muskeln hatte, berechnet sich der Glykogengehalt der Muskulatur auf 18,6 g.

Hingegen erhielt ich bei der directen Bestimmung des Glykogens der Muskeln und Knochen der einen Körperseite nur 4,28 g, nach welcher Bestimmung man also den Gesammtglykogengehalt des Thieres exclusive Leber nur auf 9,56 g hätte annehmen müssen.

Digitized by Google

Wie aus den obigen Erwägungen hervorgeht, ist die erstere Zahl 18,6 jedenfalls die der Wirklichkeit am meisten entsprechende.

Es enthielt daher die Hündin in Leber und Muskulatur 7,34 + 18,6 = 25,94 g Glykogen; der Gesammtglykogengehalt des Thieres dürfte daher auf etwa 30 g zu schätzen sein (pro Kilo Thier 5 g Glykogen).

Die zweite Dackelhündin musste von jetzt an hungern; sie erhielt nur in Gelatinekapseln Phlorhizin. Ueber die gegebenen Mengen, sowie die Harnmengen und den in diesen enthaltenen Traubenzucker gibt die nachfolgende Tabelle 2 Aufschluss.

Tabelle 2.

Datum	Phlorhizin in g	Harnmenge in ccm	Spec. Gewicht	Trauben-zucker	Gewicht des Hundes	Bemerkungen
			g	g	g	
4.	8,0	225	1056	18,84	7850	Etwas Harn verloren gegangen
5.	5,0	402	1031	16,00	—	Ein Theil des Phlorhizin später erbrochen
6.		225	1064	21,17	—	—
7.	2,5	360	1027	11,51	—	—
8.	2,5	365	1027	10,18	6780	—
9.	2,25	210	1040	8,35	6650	Etwas Harn verloren gegangen
10.	5,0	405	1022	9,72	6500	—
11.		380	1037	19,56	6210	—
	25,25			115,33		

Es muss übrigens auch hier bemerkt werden, dass die Hündin die fortgesetzten Phlorhizingaben schlecht vertrug. Deshalb konnte der Harn auch nicht immer genau erhalten werden und ist daher in Wirklichkeit mehr Traubenzucker ausgeschieden worden, als durch die Analysen gefunden wurde.

Am 12. wurde das Thier getödtet und sein Glykogengehalt bestimmt.

In der Leber fand ich 0,1125 g Glykogen. In der sofort nach dem Tode herausgeschnittenen ersten Muskelportion waren 0,202% Glykogen.

Digitized by Google

Nimmt man an, dass die Dackelhündin denselben procentigen Muskelgehalt hatte, wie die ähnlich behandelte Boxhündin II (35 %), so waren in der gesammten Muskulatur (2173,5 g) 4,39 g Glykogen enthalten, so dass man also den Gesammtglykogengehalt des Thieres auf etwa 5 g wird schätzen können.

Ueberblickt man nochmals das Resultat beider Doppelversuche, so sieht man, dass hierbei durch die Phlorhizinfütterung beim hungernden Thier Zuckermengen ausgeschieden werden, welche unmöglich als aus dem im Körper schon vorhandenen Glykogen allein abstammend erklärt werden können.

Bei Versuch 1 stehen 100 g Glykogen des Controllthieres 25 g Glykogen des mit Phlorhizin diabetisch gemachten Thieres gegenüber, welches überdies noch mehr als 286,7 g Traubenzucker ausgeschieden hatte. Bei Versuch 2 hatte das Controllthier 30 g Glykogen, die mit Phlorhizin gefütterte Dackelhündin dagegen noch 5 g nach einer Ausscheidung von mehr als 115,3 g Traubenzucker im Harn.

Die im Phlorhizin enthaltene Phlorose kann der geringen Menge wegen ebenfalls nicht die Ursache des ausgeschiedenen Zuckers gewesen sein. Sind ja doch im Phlorhizin nur 38,1 % Phlorose vorhanden, so dass im Versuch 1 überhaupt nur 35,05 g, im Versuch 2 9,62 g Phlorose zur Resorption gekommen wären, wenn nicht, wie in den Versuchsprotokollen angegeben, ein Theil des Phlorhizins durch Erbrechen verloren gegangen wäre.

Es dürften also die beiden, wie ich glaube, einwandsfreien Versuche mit aller Sicherheit zeigen, dass der beim Phlorhizindiabetes ausgeschiedene Zucker aus den im Körper schon vorhandenen Kohlehydraten allein nicht abstammen kann. Es bleibt wohl nichts anderes übrig, als anzunehmen, dass auch beim hungernden Thier eine nicht unbeträchtliche Menge von Zucker und zwar aus dem zersetzten Eiweiss gebildet wird.

Digitized by Google

Phlorhizindiabetes beim Frosche.[1])

Von

M. Cremer.

(Aus dem physiologischen Institut zu München.)

G. Aldehoff hat jüngst[2]) nachgewiesen, dass der Pancreasdiabetes auch bei den Kaltblütern eintrete. Für die Beurtheilung der allgemeinen Beziehungen in den Stoffwechselvorgängen innerhalb der Wirbelthierreihe schien es nun weiterhin von hohem Interesse, zu erfahren, ob nicht ebenfalls der Phlorhizindiabetes bei Kaltblütern zu erzielen sei. Es ist nämlich meines Wissens bisher nicht bekannt geworden, dass es auch bei Fröschen gelingt, durch Phlorhizin Glycosurie zu bewirken.

Es findet sich zwar eine positive Angabe in der Literatur vor, indem O. Langendorff[3]) sagt: „v. Mering hat nachgewiesen, dass der Phlorhizindiabetes auch bei entleberten Fröschen zu stande kommt, eine Angabe, die ich nach eigenen Versuchen bestätigen kann.“ E. Külz[4]) theilte indess mit, dass hier ein Versehen vorliege. Gleichzeitig constatirt derselbe ausdrücklich, es sei ihm im Verein mit A. E. Wright nicht gelungen, in neun Versuchen Frösche durch Phlorhizin diabetisch zu machen.

Da nun, wie A. Ritter und ich[5]) gezeigt haben, die Unsicherheit in der Wirkung des Mittels beim Kaninchen und beim Huhn verschwindet, wenn man dasselbe subcutan den Thieren beibringt,

---

1) Nach einer Mittheilung in der Gesellschaft für Morphologie und Physiologie zu München. Sitzung vom 14. Juni 1892.

2) Zeitschr. f. Biol. Bd. 28 S. 293.

3) Arch. f. Physiologie 1887, S. 140.

4) Zeitschr. f. Biol. Bd. 27 S. 212.

5) Zeitschrift f. Biol. Bd. 28 S. 459.

Digitized by Google

so erschien es naheliegend, denselben Modus der Applikation beim Frosch zu versuchen.

Nach einigen vergeblichen Experimenten kam ich auf folgende einfache Weise zum Ziele: Die Rückenhaut des Frosches wurde mit der Scheere eingeschnitten, Phlorhizin in Substanz in die aufgehobene Tasche gebracht und die Wunde alsdann wieder vernäht. Der Harn der beiden nächsten Tage wurde meist nach G. Aldehoff[1]) gewonnen. Stets gab derselbe die Trommer'sche Probe. Auch habe ich einmal aus solchem Harn ein in gelben Nadeln krystallisirendes Osazon dargestellt, die unter dem Mikroskop völlig denen des Phenylglucosazons glichen. Ich glaube daher, annehmen zu dürfen, dass es sich um Traubenzuckerausscheidung handelte.

Weiter wie mitgetheilt, habe ich die Erscheinung bisher noch nicht verfolgt.

---

1) Zeitschr. f. Biol. Bd. 28 S. 303

Digitized by Google

Ueber verschiedenartige Chitine.

Von

Dr. N. P. Krawkow.

(Aus dem Laboratorium für allgemeine und experimentelle Pathologie der militär-medicinischen Akademie zu St. Petersburg.)

(Mit Tafel III.)

Das Chitin bildet den Hauptbestandtheil der sogenannten Skeletgebilde der Vertebraten und zwar vorzüglich der Arthropoden, sowie auch der Cephalopoden und der Würmer (z. B. in den Börstchen der Anneliden). Das Vorhandensein des Chitins bei den Protozoen ist bis jetzt noch unbewiesen. Bei den Vertebraten ist diese Substanz auch nicht gefunden, obgleich die Hornhaut, welche den Muskelmagen der Vögel von innen bekleidet, aus einer Substanz zu bestehen scheint, die dem Chitin sehr nahe steht (Hammersten). Infolge einiger pathologischer Vorgänge scheinen die Zellen der Vertebraten dem Chitin sehr ähnliche Substanzen zu produciren, so z. B. das Amyloid, dessen Verwandtschaft mit dem Chitin von uns nachgewiesen worden ist[1]), und das Kolloidin, welches von Wurtz[2]) in einem Kolloidcarcinom und von Gautier, Cazeneuve und Daremberg in einer Kolloidgeschwulst des Eierstocks gefunden wurde. Seiner Entstehung nach gehört das Chitin zu den epiblastischen Bildungen, obgleich Einiges auf seine mesoblastische Entstehung zu deuten scheint, so z. B. sein Vorkommen in den Knorpeln von Sepia und Limulus, die zu den mesoblastischen Bildungen gehören[3]). Infolge seiner äusseren Aehnlichkeit mit der Cellulose und seiner grossen Beständigkeit gegen Säuren und Alkalien wurde das von Odier 1823 in den Panzern der Krebse und Käfer

1) Krawkow, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1892, No. 9.
2) Wurtz, Traité de chimie biologique.
3) Halliburton, Lehrbuch der chem. Physiol. u. Pathol. 1893.

Digitized by Google

entdeckte Chitin zu den nichtstickstoffhaltigen Substanzen gezählt. Sein Gehalt an Stickstoff wurde erst von Lassaigne[1]) mit Sicherheit nachgewiesen, welcher die Hautgebilde der Spinnen, der Seidenraupen und der Anneliden (des Regenwurmes und des Ascaris lumbricoides) untersuchte und unter Anderem gezeigt hat, dass die genannten Anneliden kein Chitin enthalten, da ihre Cuticula in den Alkalien löslich ist. Payen[2]), welcher die Krebse, die Insecten, die Spinnen und die Seidenraupen untersuchte, hatte den Gehalt des Chitins an Stickstoff als ziemlich erheblich und zwar in den Grenzen von 8,93—9,05 % schwankend gefunden und zeigte, dass sich das Chitin von der Cellulose unter Anderem auch durch sein Verhalten gegen die Jodreaction unterscheidet: es wird nämlich das Chitin durch Jod orangegelb gefärbt, welche Färbung zum Unterschiede von jener der Cellulose bei Zusatz von Schwefelsäure intensiver wird, ohne dass ein Umschlag in Violett oder in Blau dabei eintritt.

Ausser dem Stickstoff ist auch der Gehalt des Chitins an Kohlehydrat mit Sicherheit nachgewiesen und allgemein angenommen; es bleibt aber die Frage offen, in welcher Form die stickstoffhaltige und die Kohlehydrat-Gruppe im Chitin auftreten. C. Schmidt[3]), welcher viele Arthropoden untersucht hatte, schreibt dem Chitin folgende Elementarformel — $C_{17} H_{14} NO_{11}$ — zu und betrachtet es als eine Verbindung eines Kohlehydrates (der Cellulose) mit einer Eiweisssubstanz. Da aber das Chitin unter dem Einflusse von Mineralsäuren einen gährungsfähigen Zucker abspaltet, so wurde Berthelot[4]) durch diese Beobachtung zu der Annahme geführt, dass das Chitin aus einem dem Tunicin identischen oder analogen Kohlehydrate bestehe, das mit einer dem Keratin ähnlichen Eiweisssubstanz verbunden ist. Es stimmte mit ihm auch Peligot[5]) überein, der das Chitin der Seidenraupe untersuchte. Nach der Behandlung mit Alkalien und Kaliumhypermanganat erhielt er nämlich die chitinhaltige Hülle dieser Raupe, welche durch Jod und

1) Lassaigne, Compt. rend. T. 16, 1843.
2) Ibid. T. 17, 1843.
3) Cit. nach Staedeler, Ann. d. Chem. u. Pharm. T. CXI, 1859.
4) Berthelot, Ann. d. Chim. et de Phys. S. III, T. LVI, 1859.
5) Peligot, Compt. rend. 1858, 47.

Digitized by Google

Schwefelsäure an einigen Stellen blau gefärbt wurde; er glaubte darin eine für die Cellulose charakteristische Reaction zu sehen und erklärte, es müsse das Chitin aus einer Verbindung von Cellulose mit einer möglicherweise der Albumingruppe zugehörigen Eiweisssubstanz bestehen. Es müssen jedoch die oben angeführten Meinungen als irrthümlich betrachtet werden, da uns ja die Untersuchungen von Staedeler[1]) gezeigt haben, dass bei der Zersetzung des Chitins sich keine Spur von Leucin, Tyrosin oder anderen, als Zersetzungsproducte der Eiweisskörper unbedingt auftretenden Amidosäuren nachweisen lässt. Demnach betrachtet Staedeler das Chitin als ein Glykosid, das bei seiner Zersetzung Zucker und einen viel einfacheren stickstoffhaltigen Körper als die Eiweisssubstanz — vielleicht gar des Lactamid — liefert. In dieser Arbeit hebt er zugleich die Irrthümlichkeit der von Peligot gemachten Angaben hervor, indem er auf die grossen Schwankungen des Stickstoffgehaltes (6,15 — 8,30 %) hinweist; er behauptet, Peligot habe kein reines Chitin unter den Händen gehabt, sondern vielmehr ein Gemisch desselben mit der Cellulose der unverdauten und im Darmkanale der Raupen gebliebenen Blätter; dadurch wird aber auch die von Peligot angeführte Reaction mit Jod und Schwefelsäure zur Genüge erklärt.

Als eine zur Ermittlung der Zusammensetzung des Chitins bahnbrechende Arbeit muss in erster Linie die Untersuchung von Ledderhose[2]) genannt werden, die uns gezeigt hat, dass die reductionsfähige Substanz, welche nach dem Behandeln des Chitins mit Säuren erhalten wird, keine Glykose ist, wie dies nach Berthelot angenommen wurde, sondern das Glykosamin. Das Glykosamin ist der Glykose sehr ähnlich: es ist rechtsdrehend und reducirt die Fehling'sche Flüssigkeit ebenso leicht wie der Traubenzucker, von dem es sich aber dadurch unterscheidet, dass es unfähig ist, eine Alkoholgährung einzugehen. Seine empirische Formel ist $C_6H_{13}NO_5$, seine rationelle $CH_2 \cdot NH_2 (CH\,OH)_4\,COH$, die seine Beziehung zur Glykose und zu dem sechswerthigen Alkohol, dem Mannit, veranschaulicht. Gleichzeitig mit dem Glykosamin treten

1) Staedeler, Ann. d. Chem. u. Pharm. T. CXII, 1859.
2) Ledderhose, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 2 (1878—1879) Bd. 4.

Digitized by Google

bei der Zersetzung des Chitins einige flüchtige aliphalische Säuren in gewisser Quantität auf und zwar hauptsächlich die Essig- und die Buttersäure, so dass fast sämmtlicher Stickstoff des Chitins in Form des Glykosamins erscheint und nur ein geringer Theil davon in Ammoniaksalzen enthalten ist. Die Analysen von Ledderhose führen ihn zu folgender empirischen Formel des Chitins — $C_{15} H_{26} N_2 O_{10}$ — und die Zersetzung desselben unter dem Einflusse von Säuren wird von ihm durch die Gleichung $2 C_{16} H_{26} N_2 O_{10} + 6 H_2O = 4 C_6 H_{13} NO_5 + 3 C_2 H_4 O_2$ ausgedrückt. Es müssen demnach das Glykosamin und die Essigsäure als die Hauptproducte der Hydratation des Chitins aufgefasst werden, wobei die Buttersäure nur als Nebenproduct erscheint. Demnach wird das Chitin von Ledderhose als ein Glykosid betrachtet, welches bei der Hydratation das Glykosamin und die Essigsäure liefert.

Eine ganz andere Ansicht über die Zusammensetzung des Chitins wird von Sundwik[1]) durchgeführt. Sich auf viele, sehr wichtige chemische Thatsachen stützend, spricht er die Meinung aus, das Chitin dürfe nicht zu den Glykosiden, vielmehr aber zu den Aminderivaten eines Kohlehydrats der allgemeinen Formel $C_{60} H_{100} O_{50}$ gerechnet werden. Eine derartige Meinung wurde noch früher auch von Bütschli[2]) ausgesprochen, der das Chitin als ein Derivat eines celluloseähnlichen Körpers der Formel $C_6 H_{10} O_5$ betrachtet. Nach Sundwik könnte die Entstehung des Aminderivats eines Kohlehydrats durch folgende Gleichung: $C_{60} H_{100} O_{50} + 8 NH_3 = C_{60} H_{108} N_8 O_{42} + 8 H_2 O$ ausgedrückt werden. Diesem normalen Amine könnte aber eine ganze Reihe von Anhydridformen durch allmähliche Abspaltung von Wasser entstammen, wie es überhaupt bei den mehrwerthigen Alkoholen beobachtet wird; demgemäss müsste die Formel des Chitins sich folgenderweise: $C_{60} H_{100} N_8 O_{38} + n (H_2O)$ gestalten, wo es von 1 bis 4 schwanken könnte. Diese allgemeine, von Sundwik vorgeschlagene Formel entspricht vollkommen den vielen Analysen des Chitins, die wir Sundwik und anderen Forschern (Ledderhose, Staedeler, Lehmann, Schmidt u. a.) verdanken. Dieser Annahme zufolge

1) Sundwik, Zeitschr. f. physiol. Chemie, 5, 1881.
2) Bütschli, Arch. f. path. Anat., Physiol. u. wissensch. Med. 1874.

Digitized by Google

müssten das Glykosamin und die Glykose als unmittelbare Producte der Zersetzung des Chitins unter dem Einflusse von Säuren auftreten: $C_{60} H_{100} N_8 O_{38} + 14 H_2 O = 8 C_6 H_{13} NO_5 + 2 C_6 H_{12} O_6$. Wird aber die Bildung der Glykose nicht beobachtet, so ist es durch ihre Unbeständigkeit gegen die starken Säuren zu erklären, infolge welcher sie eine weitere Zersetzung erleidet und humusartige Substanzen, Essig- und Buttersäure liefert.

Dies scheinen alle die Ansichten zu sein, die über die Zusammensetzung des Chitins existiren. Trotz all der Bewunderung, welche die Arbeiten so vieler zuverlässiger Forscher verdienen, glauben wir uns berechtigt zu behaupten, dass die genannte Frage noch ziemlich im Dunkeln bleibt. Eines ist nur sicher — dass das Chitin zu den stickstoffhaltigen Körpern gehört und eine Kohlehydratgruppe enthält, es bleibt aber die Frage offen, in welcher Form diese letztere vorhanden ist. Ihre Aufklärung aber wäre nicht nur in chemischer und biologischer Hinsicht wichtig, vielmehr würde sie auch vom Standpunkte der Pathologie als wünschenswerth erscheinen, da ja die chitinartigen Substanzen auch in den höhergestellten thierischen Organismen in vielen pathologischen Fällen eine nicht unbeträchtliche Rolle spielen.

Meine Forschungen beziehen sich auf das Chitin vieler Krebse, Insekten, Myriapoden, Spinnen, Würmer und Cephalopoden. Zum Zwecke der mikroskopischen Untersuchungen wurden Theile der Hüllen benutzt, die vorläufig durch Kochen mit 20 %iger Kalilauge oder durch Bearbeitung mit Kaliumpermanganat, Kochen mit schwacher Salzsäure und sorgfältiges Auswaschen mit Wasser entfärbt waren. Chemisch reines Chitin wurde folgender Weise dargestellt. Kalksalze enthaltende Chitingebilde wurden vorläufig mit schwacher Salzsäure bearbeitet und darauf mit 20%iger Kalilauge gekocht. In dem Falle, wo die Pigmente nicht aufgelöst wurden, wurde die Entfärbung durch Bearbeitung mit Kaliumpermanganat, Kochen mit schwacher Salzsäure und sorgfältiges Auswaschen mit Wasser, Alkohol und Aether in dem Soxhlet'schen Apparat erzielt. Das so erhaltene, farblose Chitin, welches noch die äusserliche Form der Hüllen behielt, wurde getrocknet, fein zerrieben, und in concentrirter Schwefelsäure unter vorsichtigem Zusatze derselben, und

Digitized by Google

sorgfältiger Abkühlung durch Schnee und Kochsalz gelöst. Die farblose Lösung wurde darauf in derselben Kältemischung mit etwa dem zehnfachem Volum Wasser versetzt, und der so gefällte schneeweisse Niederschlag nach Abfiltriren mit Wasser, Alkohol und Aether ausgewaschen. Beim Austrocknen desselben bildeten sich durchsichtige Plättchen von chemisch reinem Chitin, welche in dem Falle, wo sie von Crustaceen abstammten, eine scharf ausgeprägte Reaktion mit Jod und Methylviolett gaben, wie sie auch mit Amyloid beobachtet wird. Es sei hier bemerkt, dass die Lösung des Chitins in Schwefelsäure die Fehling'sche Flüssigkeit nicht reduciren darf, weil das Auftreten einer reductionsfähigen Substanz, resp. des Glykosamins, auf eine Zersetzung des Chitins deutet, wornach letzteres durch Zusatz von Wasser nicht mehr gefällt wird. Um dies zu vermeiden, muss die Bearbeitung mit Schwefelsäure und die Verdünnung mit Wasser möglichst rasch und unter sorgfältiger Abkühlung ausgeführt werden.

Wir wollen jetzt einige Eigenschaften des chemisch reinen typischen Chitins des Flusskrebses und des Hummers beschreiben, das auch von anderen Forschern am besten studirt worden ist. Diejenigen Thatsachen, die von uns entdeckt worden sind, und die uns bei unseren Forschungen als Leitfaden gedient haben, werden wir besonders hervorheben.

Das Chitin unterscheidet sich von der Cellulose sehr scharf dadurch, dass es in dem Schweizer'schen Reagens vollkommen unlöslich ist, dass es unter dem Einflusse von starken Säuren das Glykosamin abspaltet, und dass es unter dem Einflusse von schwachen Säuren keinen der Alkoholgährung fähigen Zucker liefert. Fügt man zum Chitinpulver einige Tropfen concentrirter Salzsäure hinzu bis zur Bildung eines dicken Breis, der darauf sorgfältig mit Wasser geschüttelt wird, so bekommt man eine stark opalescirende Lösung (?), welche ihrem Aeusseren nach der wässerigen Lösung des Glykogens sehr ähnlich ist. Es sei hier bemerkt, dass das Glykogen und das Chitin beide rechtsdrehend sind, dass aber dem ersteren diese Eigenschaft in viel höherem Maasse zukommt (Glycogen — $\alpha_D = 210$; Chitin — $\alpha_D = 70{,}6$[1]). Wir haben bemerkt, dass das Chitin durch die Lösung von Jod in Jodkalium braunroth

1) Halliburton, a. a. O.

Digitized by Google

gefärbt wird, welche Färbung beim Zusatz von Schwefelsäure oder Chlorzink einen Umschlag in violett und in blau erleidet. Durch Methyl- und Gentianviolett wird das Chitin rosa gefärbt. Wir sehen demnach, dass auch die Farbenreactionen des Chitins es vielmehr dem pathologischen Producte, dem Amyloide, als der Cellulose nahe stellen (reine Cellulose gibt mit den oben genannten Anilinfarben eine intensiv blaue Färbung). Um die Aehnlichkeit der Reactionen des Chitins mit denen des Amyloids noch besser zu veranschaulichen, haben wir eine in der physiologischen Kochsalzlösung abgewogene Quantität von Chitin einem Hunde injicirt und dadurch eine Embolie der Lungen hervorgerufen; das Chitin wurde in den Lungengefässen durch die oben angeführten mikrochemischen Reactionen nachgewiesen. Die Lungengefässe waren mit einer Substanz überfüllt, welche mit Jod eine braunrothe, beim Zusatz von Schwefelsäure in violett übergehende Färbung gab, während das sie umgebende Gewebe sich dabei citronengelb färbte. Durch Methylviolett wurden die entsprechenden Stellen rubinroth, das Gewebe aber blau gefärbt[1]). Das charakteristische Verhalten des Chitins der Krebse und Insekten zum Jod wurde von uns nach 1889 beschrieben und durch die Annahme erklärt, dass das Chitin Glykogen enthält, welches mit stickstoffhaltigen Körpern fest verbunden ist[2]). Diese Annahme fand ihre Unterstützung noch darin, dass, wie wir es zuerst beobachtet haben, die Chitingebilde der Krebse und der Insekten sehr reich an Glykogen sind, welches wir nach der Methode von Brücke gewannen. Ganz unabhängig von uns wurde dieselbe Reaction etwas später von Professor Ambronn bei einigen Arthropoden und Mollusken beschrieben. Dieser Forscher, der unsere nur im Russischen erschienene Arbeit nicht zu kennen scheint, fasst sie als eine Reaction der Cellulose auf, indem er zu beweisen sucht, dass ausser den Tunicaten auch andere Thiere die Cellulose oder mit ihr identische Körper enthalten[3]). Die wahre Bedeutung dieser Reaction und ihre Erklärung werden aus dem Folgenden einleuchten. Hier ist es aber vor allem nicht zu verschweigen, dass das oben

1) Krawkow, Centralbl. f. d. medic. Wissensch. 1892, 9.

2) Krawkow, Wratsch, 1889. No. 29.

3) Ambronn, Mittheil. aus d. zoolog. Station zu Neapel, Bd. 9 1889—91.

Digitized by Google

beschriebene Verhalten des Chitins zum Jod auch von anderen Forschern (Staedeler, Peligot, Bütschli[1]) noch früher als von uns beobachtet wurde, wovon wir uns überzeugt haben, als wir ihre Originalabhandlungen durchlasen. Aber einerseits wurden diese Beobachtungen von den Verfassern selbst gar nicht betont und hervorgehoben, und anderseits wurde diese Reaction auf die Verunreinigung des Chitins durch die Cellulose bezogen (s. o. über die Arbeiten von Peligot und deren Kritik von Staedeler). Später werden wir sehen, dass gerade diese Reaction eine sehr charakteristische für einige Chitine ist, und dass ihr in der Entscheidung der Frage über die Zusammensetzung des Chitins eine wichtige Rolle zukommt. Die unmittelbare Jodreaction ist bei der Untersuchung der Chitingebilde schon deshalb nicht anwendbar, weil dieselben pigmentirt sind; aber auch in dem Falle, wo die Pigmente nicht vorhanden sind, gelingt diese Reaction vollkommen deutlich und scharf erst nach der Bearbeitung des Chitins mit Säuren oder nach dem Kochen desselben mit Alkalien. Die Säuren wirken schon bei gewöhnlicher Temperatur und zwar um so schneller, je concentrirter sie sind. Sind diese Bedingungen vermieden, so wirkt die Jodlösung sehr langsam auf das Chitin. Nach der Bearbeitung mit schwachen Säuren ist diese Reaction auch für die mikroskopischen Schnitte der thierischen Gewebe anwendbar. Diese Reaction ist so beweisführend, dass in dem Falle, wo sie nicht auftritt, man sicher behaupten kann, es sei da kein typisches, oben beschriebenes Chitin vorhanden. Das Auftreten der Jodreaktion nach der Bearbeitung der Chitingebilde mit Säuren oder mit Alkalien kann man dadurch erklären, dass das Chitin dabei aus irgend welchen complicirten Verbindungen ausgeschieden wird. Dasselbe gilt auch für die Thatsache, dass die Chitingebilde der Krebse und der Insekten unmittelbar die genannte Jodreaction geben, nachdem sie den Darmkanal eines Frosches oder eines Hundes durchwandert haben, wo sie der Wirkung der Säuren, der Alkalien und des Pankreassaftes ausgesetzt waren. Das Chitin verbindet sich so energisch mit Jod, dass es dasselbe aus seinen Verbindungen mit Kohlehydraten ausscheidet. Fügt man z. B. zu einer durch Jod blau gefärbten Stärkelösung etwas Chitin

1) a. a. O.

Digitized by Google

hinzu, so wird dieselbe sofort entfärbt, wobei der Chitinniederschlag braunroth wird. Dasselbe gilt auch für eine Glykogen- und Dextrinlösung. Dies charakteristische Verhalten des Chitins zum Jod hatte uns auf den Gedanken geführt, die Jodreaction zum Zwecke der Untersuchungen der Chitingebilde verschiedener Thiere zu gebrauchen.

Es erwies sich nun, dass nicht nur bei den zu verschiedenen Ordnungen gehörenden, oder bei den eine und dieselbe Gattung bildenden Thieren, sondern auch bei einem und demselben Individuum, das in verschiedenen Theilen des Körpers auftretende Chitin sich verschiedenartig zum Jod verhält. Die Vertheilung dieser Chitine ist streng bestimmt, und entbehrt vollkommen den Charakter einer Zufälligkeit. Diese interessanten Eigenschaften des Chitins sind durch unsere im folgenden beschriebenen Untersuchungen festgestellt worden.

Crustacea. Astacus fluviatilis. Die charakteristische, braunrothe, beim Zusatz von Schwefelsäure oder Chlorzink in violett übergehende Färbung durch Jodkalium-Jodlösung kommt folgenden Theilen zu: dem Kopfbrustschilde, den Antennen, den Mundtheilen, den Kieferfüssen, der Rückenfläche der Abdomensegmente, den Brustsegmenten (nämlich in den Theilen, wo Verdickung auftritt), der Cornea der Facettenaugen und dem Kauapparate des Magens. Ausser dem Kauapparate wird der Magen und der Darmkanal, sowie auch die Bauchfläche des Abdomens durch Jod citronengelb gefärbt. Die Chitinsehnen der Muskeln (welche nach dem Kochen mit Alkalien büschelartig aussehen) werden an den Stellen ihrer Befestigung braunroth gefärbt, welche Färbung von da an bis zum Muskel allmählich in citronengelb übergeht. Dasselbe gilt auch für die innere, den beweglichen Theil des Kieferfusses stützende Chitinplatte: es wird an ihrer Verdickung die charakteristische, braunrothe, in violett übergehende Färbung durch Jod beobachtet. Die Jodreaction hängt auch von dem Alter des Chitins ab: je jünger das Chitin ist, je näher seine Schicht zu der chitinogenen Schicht steht, desto schwächer ist die Färbung (diese Schichten werden nur schwach rosa gefärbt, manchmal will die Reaction auch gar nicht gelingen). Aus den niedrigeren Crustaceen wurde Apus untersucht. Der Rückenschild dieses Thieres wurde durch Jod braunroth

Digitized by Google

gefärbt, welche Färbung beim Zusatz von Schwefelsäure den charakteristischen Umschlag in Violett zeigte.

Insecta. Orthoptera, z. B. Locusta. Der Körper, der Kopf, die Antennen und die Füsse werden durch Jod schön braunrosa gefärbt, beim Zusstz von Schwefelsäure wird ein Umschlag in Violettbraun beobachtet. Die Flügel werden hauptsächlich an ihren Leisten gefärbt. Die Cornea erleidet dieselbe, wenn auch viel schwächere Färbung. Dasselbe gilt auch für die Forficula und Blatta.

Pseudoneuroptera. Die Wasserjungfern enthalten sehr viel Chitin, welches durch Jod braunroth gefärbt wird (der Kopf, das Abdomen, die Füsse, die Flügel — hauptsächlich das Adernetz). Besonders viel Chitin enthält die Cornea der Facettenaugen, wobei aber nur die Facetten, nicht aber die sie von einander trennenden Zwischenräume gefärbt werden. Der Darmkanal und die Haare des Körpers werden citronengelb gefärbt.

Coleoptera. Die Flügel, insbesondere aber die Flügeldecken der Käfer, enthalten sehr viel Chitin, welches durch Jod braunroth, darauf aber durch Schwefelsäure violett gefärbt wird (z. B. der Maikäfer und der Mistkäfer).

Hymenoptera. Meine Untersuchungen beziehen sich auf die Ameisen und die Bienen, und ich habe hier nur das schon früher Gesagte zu wiederholen. Es sei hier nur bemerkt, dass der Darmkanal dieser Insekten und die Bürstchen der Bienen durch Jod citronengelb gefärbt werden. Die seideartige Puppenhaut der Ameisenlarven enthält sehr viel Chitin, welches durch Jod braun roth gefärbt wird.

Lepidoptera. Das Chitin der Schmetterlinge wurde von von uns bei einigen Gattungen in verschiedenen Entwicklungsstadien des Insekts untersucht.

Pieris. Die Haut der Raupen wurde durch Jod citronengelb gefärbt, die charakteristische braunrothe Färbung wurde nur an dem Kopfende, an dem letzten Abdomensegmente und an einigen Stellen bemerkt, welche die Öffnungen der Haut scharf umringen. Es ragen aus diesen Öffnungen bei einigen Raupen Büschel von Haaren hervor, welche jedoch ihrerseits goldgelb gefärbt werden. Der Darmkanal und die Tracheen werden ebenfalls gelb gefärbt.

Digitized by Google

Interessant ist es, dass man bei den Männchen, in der Testiculengegend Chitingebilde findet, welche durch Jod ohne Zusatz von Schwefelsäure sofort violett gefärbt werden. Da diese Gebilde sich ausserhalb des Darmkanals befinden, so ist diese Färbung durch die Anwesenheit der unverdauten Cellulose nicht zu erklären. Diese Gebilde scheinen den in dem Geschlechtsapparat der Lepidopteren von Professor Colodkowsky[1]) beschriebenen Chitingebilden zu entsprechen. Die embryonalen Flügel und der Rüssel der Larve desselben Schmetterlings wurden schwach rosa gefärbt, welche Färbung an den Stellen ihrer Befestigung am Körper etwas intensiver war. Alle Theile der Haut dieser Larve nahmen eine diffuse Färbung an. Die mit Alkalien bearbeitete Puppenhaut wurde theilweise braunroth, theilweise citronengelb gefärbt. Alle Theile der Chitinhülle eines geschlechtsreifen Insekts, des Schmetterlings, wurden durch Jod viel intensiver gefärbt, wobei die Färbung streng bestimmten Stellen entsprach, und nicht so diffus erschien, wie es bei der Larve der Fall war. Am schärfsten wurde die Cornea der Facettenaugen (und zwar die Facetten, nicht aber die Zwischenräume, die nie gefärbt werden) gefärbt, darauf folgen das Adernetz der Flügel, die Brust, das Abdomen, die Füsse, der Rüssel u. s. w. Beim Zusatz von Schwefelsäure wurde der oft beschriebene Umschlag der braunrothen Färbung in violette beobachtet. Interessant ist es, dass bei den meisten, von mir untersuchten Insekten die Cornea der Augen am meisten Chitin zu enthalten scheint, weshalb sie zur Demonstrirung der von mir beschriebenen Reactionen vortrefflich dienen könnte. Ferner wäre es von grosser Wichtigkeit, die Umwandlung der Chitine in verschiedenen Entwicklungsstadien des Thieres zu studiren, und die Differenzirung von verschiedenartigen Chitinen aus einem einheitlichen, ursprünglichen und diffusen (wie es bei einer Larve beobachtet wird) zu untersuchen.

Diptera. Die Untersuchungen beziehen sich auf eine grosse Anzahl von Mücken und Fliegen, welche eine beträchtliche Menge von typischem Chitin enthalten. Auch bei diesen Insekten wird die Cornea der Augen am besten gefärbt. Die Larve, welche den

1) Colodkowsky, Beilage zu den Mém. de l'acad. de St. Petersbourg, Vol. LII, No. 4, 1886.

Digitized by Google

Körper der Fliegen bekleiden, werden citronengelb gefärbt. Demnach ist zu constatiren, dass auch bei diesen Insekten mindestens zwei Arten Chitins vorkommen, die sich durch ihr Verhalten zur Jodreaktion unterscheiden.

Myriopoda. Bekannt ist es, dass die Myriopoden sich durch ihre gesammte Organisation, insbesondere aber durch ihr Tracheensystem den Insecten sehr nahe anschliessen. Demnach war es interessant ihr Chitin in Vergleich mit dem der Insecten zu studiren. Aus der Ordnung der Chilopoden wurde die Scolopendra morsitans untersucht. Es erwies sich nun, dass das Chitin dieses Thieres sich wesentlich von dem, bei den Insecten oben beschriebenen unterscheidet. Die Mundtheile, die Rücken- und Bauchfläche der Segmente, die Füsse wurden durch Jod orange gefärbt; welche Färbung beim Zusatz von Schwefelsäure unverändert blieb. Es wurde in keinem Theile der Chitinhülle dieses Thieres irgend eine Spur des typischen Chitins (resp. des Chitins der Krebse und Insecten) entdeckt. Aus der Ordnung der Diplopoden wurde Julus untersucht, dessen Chitin die charakteristische Jodreaction gab, wie sie bei dem Chitin der Insecten beobachtet wird. Wir übernehmen es nicht zu entscheiden, wodurch dieser scharfe Unterschied der Chitine der so nahe verwandten Thiere zu erklären ist. Es sei hier nur bemerkt, dass auch in morphologischer Hinsicht diese zwei Ordnungen ziemlich scharf von einander getrennt sind. Das charakteristische Verhalten der verschiedenartigen Chitine zum Jod lässt uns daran nicht zweifeln, dass diese Reaction sammt den morphologischen Untersuchungen der Entscheidung der philogenetischen Fragen gute Dienste leisten könnte.

Arachnoidea. Das Chitin der von mir untersuchten Spinnen wird durch Jod gelb, an den Gelenken und Verdickungen aber braun gefärbt. Der Zusatz von Schwefelsäure ruft keinen Umschlag in Violett hervor. Das Chitin der Phalangiden erhält durch Jod eine braune und orange, beim Zusatz von Schwefelsäure unveränderliche Färbung. Das Chitin der inneren Organe der Spinnen, der Tracheen und des Darmcanals z. B. wird durch Jod gelb gefärbt. Unsere sorgfältigsten Bemühungen bei den Spinnen, das charakteristische Chitin der Krebse und der Insecten nachzuweisen,

Digitized by Google

sind im Allgemeinen fruchtlos, in einzelnen, sehr wenigen Fällen aber höchst problematisch geblieben. Diese Beobachtungen haben uns dazu geführt, das Chitin der Scorpione und der Poecilopoden zu untersuchen, da ja diese Thiere vom Standpunkte der zoologischen Classification als höchst interessant erscheinen. Von den Poecilopoden wurde von uns der Limulus untersucht, dessen Präparate wir der Liebenswürdigkeit des Herrn Professors N. O. Kowalewsky verdanken. Diese, den fossilen Trilobiten verwandten Thiere werden von einigen Zoologen (Claus) auf Grund ihrer Kiemenrespiration in die Classe der Crustaceen eingereiht, während andere Gelehrte sie als eine besondere, den Arachnoiden nahe stehende Klasse betrachten. Der Panzer des Limulus wird von 30%iger Kalilauge sehr schwer entfärbt, und es ist desshalb die Behandlung mit Kaliumpermanganat erforderlich. Bei diesen Bedingungen zerfällt der Panzer schichtenweise in mehrere Plättchen. Sorgfältig mit schwacher Salzsäure und Wasser ausgewaschen, wurden die Chitingebilde in eine Jodlösung getaucht und nahmen eine orange-gelbe, beim Zusatz von Schwefelsäure unveränderliche Färbung an. Demnach entspricht das Chitin des Limulus dem der Spinnen, nicht aber dem der Crustaceen, was zugleich auch für seine Verwandtschaft mit den ersteren zu sprechen scheint.

Die Scorpione, deren Präparate wir sowie die der Würmer der Liebenswürdigkeit des Herrn Professor Colodkowsky verdanken, reihen sich in eine den Poecilopoden nahestehende Ordnung ein. Das Chitin des Scorpions (Abdomen und Postabdomensegmente, Kiefertaster, Füsse) verhält sich verschieden in verschiedenen Schichten des Panzers. Die inneren, am Körper unmittelbar liegenden Schichten, werden orangegelb gefärbt; darauf folgen Schichten, die eine goldgelbe, beim Zusatz von Schwefelsäure unveränderliche Färbung annehmen und endlich solche, welche durch Jod braunroth gefärbt werden. Demnach ist das Chitin der Scorpione einerseits dem der Spinnen, anderseits dem der Krebse oder Insecten ähnlich, was vom Standpunkte der Philogenesis als höchst wichtig erscheinen dürfte. Die Würdigung dieser Beobachtung wollen wir aber den Zoologen überlassen.

Vermes. Die Chitingebilde der Würmer sind bis jetzt noch wenig untersucht. Wir besitzen nur vereinzelte Angaben über das

Digitized by Google

Vorkommen des Chitins in den Borsten der Anneliden. Unsere Untersuchungen beziehen sich auf die Nematoden (Ascaris lumbricoides) und die Anneliden (Aphrodite, Lumbricus und Hirudinei). Die sogen. Cuticula der Ascariden, der Regenwürmer und der Blutegel ist beim Kochen in 20 %iger Kalilauge löslich und muss desshalb eine dem Chitin unähnliche Substanz enthalten. Interessant ist es aber, dass die Eihülle der Ascariden eine beträchtliche Menge von Chitin enthält, welches die dem typischen Chitin so eigenthümliche Jodreaction zeigt. Das Vorkommen des Chitins in der Eihülle wird schliesslich durch die Nothwendigkeit bedingt, das Ei vor den ungünstigen, äusseren Bedingungen zu schützen, da ja doch das Chitin zu den beständigsten, bisher bekannten organischen Substanzen gehört. Höchst interessant ist das von uns bei der Aphrodite aculeata gefundene Chitin, welches allen anderen bisher beschriebenen Chitinen unähnlich ist. Durch Jod wird es intensiv violettbraun gefärbt; beim Zusatz von Schwefelsäure erleidet diese Färbung einen Umschlag in roth, welches der Färbung einer Kaliumpermanganatlösung vollkommen ähnlich ist. Die Hülle der Aphroditen besitzt auch morphologische Eigenthümlichkeiten; nach der Behandlung mit Alkalien bietet sie ein wahres Netz von zahlreichen Fäden dar, die sich unregelmässig verflechten und theilweise die oben beschriebene Färbung annehmen. Die langen Haare der Anneliden werden durch Jod ebenso intensiv gefärbt und gehören somit noch zu den Chitingebilden.

Mollusca. Es wurden die Chitingebilde der sogen. Maxillen der Sepia untersucht. Die elementare Zusammensetzung des Chitins dieses Thieres wurde von Krukenberg studirt; in dieser Hinsicht ist es dem Chitin anderer Thiere ähnlich (C—46,57; H—6,39; N—7,37: O—39,67). Durch Jod wird das Chitin der Sepia orange oder braunroth gefärbt, welche Färbung aber beim Zusatz von Schwefelsäure oder Chlorzink unverändert bleibt. Diese Beobachtung stimmt nicht mit denen von Professor Ambronn überein, der in dem Chitin der Sepia und des Loligo die Gegenwart von Cellulose bewiesen haben will. Das Vorhandensein der Cellulose soll sich nach demselben durch ihr charakteristisches Verhalten zur Chlorzinkjodlösung (es tritt die violette Färbung auf) und zur Kupfer-

Digitized by Google

ammoniaklösung (die Cellulose wird dabei gelöst und wieder durch Salzsäure gefällt), offenbaren. Der nach der Behandlung mit Kupferammoniaklösung und Fällung mit Salzsäure erhaltene Niederschlag ist von dem Verfasser nicht näher beschrieben worden; er gibt nicht einmal seine Elementaranalyse an, sondern begnügt sich mit folgenden Worten: „es entstand ein feiner, langsam sich absetzender weisser Niederschlag, der mit Chlorzinkjodlösung die charakteristische Violettfärbung ergab“ [1]). Es ist uns nicht gelungen, die Cellulose in dem Chitin der Sepia nachzuweisen, und sind wir demnach eher geneigt, an deren Vorhandensein bei den genannten Mollusken zu zweifeln.

Es leuchtet doch aus allen diesen Thatsachen ein, dass die Chitinsubstanzen nicht bei allen Thieren identisch sind. Vielmehr sind deren Mehrere anzunehmen, die sich von einander durch ihre Jodreaction unterscheiden. Wir haben schon darauf hingedeutet, dass nicht nur bei den zu verschiedenen Ordnungen gehörenden, oder sogar eine und dieselbe Gattung bildenden Thieren, sondern auch bei einzelnen Individuen, das in verschiedenen Stadien seiner Entwickelung auftretende und in verschiedenen Theilen seines Körpers vorkommende Chitin sich verschiedenartig zum Jod verhält, und dass die Vertheilung dieser Chitine eine keineswegs zufällige, vielmehr eine streng bestimmte ist. Beispielsweise sei hier nur nochmals erwähnt, dass das Chitin der äusseren Hüllen der Krebse und der Insecten sich anders zum Jod verhält als das Chitin der inneren Organe, wie der Darmcanal und die Tracheen, dass das Chitin der Arachnoideen eine andere Jodreaction liefert, als das Chitin der Crustaceen. Ja dieser letztere Unterschied scheint uns so charakteristisch zu sein, dass wir geneigt sind, darin einen Leitfaden zur Entscheidung der streitigen Fragen über die rationelle Classification der Thiere zu sehen. Ferner haben wir gezeigt, dass in verschiedenen Entwickelungsstadien und in verschiedenem Alter eines Individuums noch verschiedenartige Chitine vorkommen, wie es aus unseren Untersuchungen über die Raupe, die Larve und die geschlechtsreifen Individuen der Pieris und über die verschiedenen Schichten der

1) Ambronn, a. a. O., S. 477.

Digitized by Google

Chitinhülle des Krebses und des Scorpions ersichtlich ist. Was die Jodreaction selbst betrifft, so sind die Chitinsubstanzen in ihrem Verhalten zum Jod den Kohlehydraten sehr ähnlich. Wir haben gezeigt, dass es eine Chitinsubstanz gibt, welche mit Jod oder mit Jod und Schwefelsäure dieselbe Färbung liefert wie die Cellulose, so dass einige Autoren (Ambronn, Peligot) dadurch geneigt sind, in dem Chitin eine Beimischung von Cellulose zu vermuthen. In den Testiculen einiger Raupen wurde von uns eine Chitinsubstanz entdeckt, welche ihrer Jodreaction nach der Stärke, oder noch richtiger dem Pflanzenamyloid sehr ähnlich ist. Ferner gibt es Chitinsubstanzen, welche mit Jod dieselbe Reaction liefern wie das Glycogen und das Dextrin; hierher gehört das Chitin der oben beschriebenen Mollusken, der Myriopoden, einiger Spinnen u. s. w., welches mit Jod eine orangegelbe oder braunrothe, beim Zusatz von Schwefelsäure oder Chlorzink nicht in violett übergehende Färbung ergab. Bekannt ist es, dass verschiedenen Hydratationsstufen des Glykogens und des Dextrins eine allmähliche Aenderung der Intensität der Färbung entspricht bis zu einer gewissen Stufe, welche die Farbenreaction nicht mehr gibt. Aehnliches wird auch bei den Chitinsubstanzen beobachtet, wobei der Parallelismus mit den Kohlehydraten streng verfolgt werden kann. Das Chitin der Spinnen wird durch Jod fast gar nicht gefärbt und erinnert dadurch an die höchsten Hydratationsstufen der Kohlehydrate (des Achrooglykogens, Achroodextrins, des Traubenzuckers). Dasselbe gilt für das Chitin der Tracheen, des Darmcanals, der Haare und anderer, oben beschriebener Theile. Ausser solchen Chitinsubstanzen gibt es aber auch eigenthümliche, in ihrem Verhalten zum Jod den Kohlehydraten unähnliche Chitine; hierher gehört das bei der Aphrodite vorkommende Chitin, welches mit Jod eine violette, beim Zusatz von Schwefelsäure oder Chlorzink in roth übergehende Färbung liefert, Somit sehen wir, dass die Chitinsubstanzen sehr mannigfaltig sind. und dass der Begriff „Chitin“ nicht irgend einem chemischen Individuum, vielmehr aber einer ganzen Reihe von Körpern entspricht, die eine umfangreiche Gruppe bilden, ähnlich den Proteïn- und Fettkörpern, den Kohlehydraten u. s. w. In biologischer Hinsicht ist es höchst interessant, dass verschiedenen Classen von Thieren

Digitized by Google

immer bestimmte Chitine entsprechen, und wir bedauern es sehr, in dieses Thema nicht näher eingehen zu können. Wir hoffen aber, dass die von uns beschriebenen Reactionen den Zoologen ein neues und reiches Feld von Untersuchungen eröffnen werden. Zunächst wollen wir uns mit der Frage beschäftigen, ob die schon öfters beschriebene, den Chitinsubstanzen und den Kohlehydraten (Glykogen, Dextrin, Cellulose) gemeinsame Jodreaction nicht bloss auf eine Beimischung dieser letzteren zurückgeführt werden müsse. Dass das Chitin kein Glykogen oder Dextrin oder irgend ein ihm ähnliches Kohlehydrat enthält, daran ist ja kaum zu zweifeln; dagegen spricht schon das Kochen der thierischen Theile mit 20 %iger Kalilauge, wobei die genannten Kohlehydrate vollkommen gelöst und vom Chitin getrennt werden. Viel schwieriger stellt sich die Frage mit der Cellulose, diesem höchst beständigen und dem Chitin in vielen Hinsichten so ähnlichen Körper; hier könnte man vermuthen, dass alle bisher gebrauchten, wenn auch sehr umständlichen Darstellungsmethoden des Chitins dazu nicht ausreichen, diese so nahestehenden Substanzen scharf von einander zu trennen; eine solche Vermuthung scheint kürzlich in den Angaben von Ambronn eine Stütze zu finden, der die Cellulose als solche ausgeschieden haben will (a. a. O.) Diese Vermuthung wird aber durch folgende Thatsachen so gut als widerlegt. Erstens wirkt das Schweizer'sche Reagens, in welchem die Cellulose sehr leicht löslich ist, auf das Chitin gar nicht ein und entnimmt ihm selbst bei längerem Stehen keine durch die Jodreaction als Cellulose zu charakterisirende Substanz. Zweitens aber stimmen die Zahlen der Elementaranalysen verschiedener Chitine stets überein, was gar nicht der Fall sein könnte, wollte man ihr verschiedenes Verhalten zum Jod durch eine geringere oder grössere Beimischung von Cellulose erklären. Wäre diese Annahme richtig, so müsste das Chitin, welches die der Cellulose ähnliche Jodreaction liefert (Violettfärbung) und solches, welches diese Reaction nicht gibt, stark abweichende Zahlen ergeben. Die auf S. 194 angeführte Tabelle möge unsere Gedanken veranschaulichen:

Auf andere, das Chitin von der Cellulose unterscheidende Eigenschaften wurde schon früher hingedeutet (das Verhalten dieser

Digitized by Google

	C. Schmidt	Städeler	Lehmann	Ledderhose Mittel aus 7 Analys. mit höh. C-Wert	Arthropoden	Krukenberg			Cephalopoden
						Rückenschulp		Sepienknoch.	
C	46,66	46,32	46,73	46,03		46,14	46,30	46,57	
H	6,60	6,40	6,49	6,26		6,53	6,42	6,39	
N	6,53	6,14	6,59	7,00		6,81	7,35	7,37	
O	40,21	41,14	40,19	40,71		40,52	39,93	39,67	

Körper zu den starken und schwachen Säuren, zu den Anilinfarben u. s. w.). Somit sind wir geneigt zu behaupten, dass die Jodreaction des Chitins durch dessen Zusammensetzung selbst erklärt werden muss und nicht auf eine Beimischung irgend eines Kohlehydrates zurückgeführt werden darf. Es wird jetzt von Niemandem bezweifelt, dass die Chitinsubstanzen eine Kohlehydratgruppe enthalten, was schon dadurch bewiesen wird, dass sie das Glykosamin abspalten, welches unter dem Einflusse von Nitritsalzen das entsprechende Kohlehydrat liefert. Dieser allen primären Aminen gemeinsame Vorgang wird durch die folgende Formel ausgedrückt: $C_6 H_{11} O_5 NH_2 HCl + KNO_2 = C_6 H_{12} O_6 + N_2 + H_2O + KCl$. Viel schwieriger stellt sich die Beantwortung der Frage, in welcher Form diese Kohlehydratgruppe in den Chitinsubstanzen vorhanden ist, oder — anders gesagt — ob das Chitin als ein Glykosid oder als ein Aminderivat eines Kohlehydrats betrachtet werden muss, wie es von Sundwik behauptet wird. Die Gründe, die den Letzteren zu dieser Annahme führen, dürfen nicht ausser Acht gelassen werden. Es ist eine allgemein bekannte Thatsache, dass die in dem Pflanzenreiche vorkommenden Glykoside sehr unbeständig sind und leicht unter dem Einflusse der Fermente oder beim Kochen mit verdünnten Säuren und Alkalien zerfallen, wobei sie hauptsächlich Glykose liefern. Das Chitin dagegen gehört zu den beständigsten, bisher bekannten organischen Substanzen, bleibt beim Kochen mit verdünnten Säuren und concentrirten Alkalien unverändert und liefert bei seiner Zersetzung nicht die Glykose, sondern das Glykosamin. Es gibt viel mehr Thatsachen, welche das Chitin als ein Kohlehydratderivat charakterisiren. So liefert z. B. das Chitin unter dem Einflusse eines Gemenges von Schwefel- und Salpetersäure den charakteristischen

Digitized by Google

Salpetersäurerester, ähnlich den mehratomigen Alkoholen und Kohlehydraten. Ferner wird diese Auffassung des Chitins durch seine Zersetzungsproducte bestätigt. Hoppe-Seyler hat gezeigt, dass die Kohlehydrate beim Kochen mit Natronkalk Milchsäure geben, welche ferner unter Wasserstoffabspaltung Ameisen-, Essig-, Butter- und andere aliphotische Säuren liefert. Beim Schmelzen des Chitins mit Alkalien wird eine grosse Menge Ammoniak und Wasserstoff entwickelt, und es bilden sich dabei die genannten Säuren. Der ganze Vorgang muss so aufgefasst werden, dass das Chitin unter Ammoniakabspaltung Kohlehydrat liefert, welches ferner unter dem Einflusse der Alkalien Wasserstoff und die genannten Säuren abspaltet. Dieselben Säuren werden auch beim Kochen des Chitins mit concentrirter Salz- oder Schwefelsäure erhalten, wobei auch das salzsaure Glykosamin auftritt. Sie wurden auch von Sundwik beim Kochen verschiedener Kohlehydrate mit concentrirten Säuren nachgewiesen, wobei gewissen Kohlehydraten stets eine bestimmte relative Quantität der genannten aliphotischen Säuren entsprach. So lieferte z. B. die Cellulose fast ausschliesslich die Ameisensäure, während die Dextrose alle drei oben genannten Säuren ergab.

Viel schwieriger ist die Aufgabe, den Amincharakter des Chitins zu beweisen, obgleich die von Sundwik vorgeschlagene Formel des Chitins ($C_{60} H_{100} N_8 O_{38} + n H_2O$—100 n = 1—4—) vielen Elementaranalysen entspricht, die wir verschiedenen Forschern verdanken. Alle bisher bekannten Elementaranalysen des Chitins führen nach Sundwik zu folgenden Formeln:

1. $C_{60} H_{108} N_8 O_{42}$
2. $C_{60} H_{106} N_8 O_{41}$ (d. Analyse von Ledderhose entspr.)
3. $C_{60} H_{104} N_8 O_{40}$
4. $C_{60} H_{102} N_8 O_{39}$ (d. Anal. von Staedeler entspr.)
5. $C_{60} H_{100} N_8 O_{38}$ (d. Anal. von Lehmann und Schmidt entspr.)
6. $C_{60} H_{98} N_8 O_{37}$.

Trotz der ziemlich bedeutenden Abweichungen in dem Wasserstoff- und Sauerstoffgehalte, die durch verschiedene Hydratationsstufen des Chitins erklärt werden können, ist der Amincharakter des Chitins aus diesen Analysen und ihren entsprechenden Formeln vollkommen ersichtlich.

Digitized by Google

Uns auf alle diese Thatsachen stützend, glauben wir uns berechtigt zu behaupten, dass das von uns beschriebene Verhalten der Chitinsubstanzen zum Jod für die Gegenwart einer Kohlehydratgruppe spricht, und dass verschiedene Chitine als Stickstoffderivate (resp. Aminderivate nach Sundwik, dessen Meinung wir uns anzuschliessen geneigt sind) verschiedener Kohlehydrate (der Cellulose, des Glykogens, der Dextrine, des Zuckers u. s. w.) betrachtet werden müssen. Die öfters beschriebene Jodreaction der Chitine wird nicht durch eine Beimischung von Kohlehydraten, sondern durch die Constitution der Chitinsubstanzen selbst bedingt, und man könnte diese letztere je nach der sie charakterisirenden Jodreaction als Cellulosechitin, Glykogenchitin u. s. w. benennen. Diese Kohlehydratderivate sind ihrer Stammsubstanz in vielen Hinsichten ähnlich, wie es auch bei dem Glykosamin beobachtet wird, dem viele Eigenschaften der ihm entsprechenden Glykose zukommen, so z. B. seine Reductionsfähigkeit, sein Verhalten zum polarisirten Lichte u. s. w. Dieser Umstand darf nicht ausser Acht gelassen werden, da man ja sonst auf Grund der Jodreaction leicht die Stammsubstanz mit deren Derivat verwechseln könnte. Somit sehen wir auch, dass das Gebiet der Körper, die durch die Jodreaction charakterisirt werden, erheblich bereichert wird. Bisher war nur eine stickstoffhaltige, die Jodreaction gebende Substanz bekannt — das pathologische Amyloid, welches aber auch, wie wir es gezeigt haben, zu den Chitinsubstanzen zu gehören scheint.

Die oben vorgeschlagene Benennung der Chitinsubstanzen hat ihren Nachtheil insofern, dass viele Kohlehydrate (nämlich deren verschiedene Hydratationsstufen) mit Jod eine Färbung mit schwer zu unterscheidenden Betonungen geben. Aehnliches haben wir auch in den verschiedenen Panzerschichten bei dem Krebse gesehen; die jüngeren, der chitinogenen Schicht nahe liegenden Schichten wurden kaum merklich rosa gefärbt, darauf stieg die Intensität der Färbung allmählich, bis sie endlich zu einer braunrothen wurde. Es scheint, als ob die das Chitin bildenden Kohlehydrate sich allmählich dehydratirten, bis sie endlich in den älteren Schichten eine celluloseähnliche Anhydridform darstellen. Solche allmähliche Uebergänge sind bei den Thieren oft zu beobachten und die Schwierigkeit, die Chitin-

Digitized by Google

substanzen nach ihrer Jodreaction scharf zu classificiren, wird dadurch vollkommen ersichtlich. Dieses könnte nur in wenigen, scharf ausgeprägten Fällen geschehen.

In den Chitingebilden ist das Chitin nicht frei enthalten, sondern wahrscheinlich in einer lockeren chemischen Verbindung mit Proteïnkörpern, aus welcher es unter Einwirkung von schwachen Säuren oder Alkalien abgespalten wird und nun die ihm charakteristische Jodreaction liefert. Wir haben schon früher die Meinung ausgesprochen, dass das Amyloid (nicht das im Pflanzenreiche vorkommende, sondern das pathologische Product) auch eine complicirte Verbindung des Proteïnkörpers mit der Chitinsubstanz darstellt, indem das Vorhandensein dieses letzteren seine Jod- und Anilinfarbenreaction bedingt.

Was nun das Material betrifft, aus welchem das Chitin in den thierischen Organismen entsteht, so ist hier die Thatsache hervorzuheben, dass die Chitingebilde eine beträchtliche Menge von Glykogen enthalten. Dieses letztere wurde von uns aus den Panzern der Krebse nach der Methode von Brücke gewonnen. Das Vorkommen des Glykogens und des Zuckers in den Chitingebilden scheint dafür zu sprechen, dass das Chitin aus diesen Körpern unter Mitwirkung irgend einer stickstoffhaltigen Gruppe (vielleicht gar der Ammoniakgruppe) gebildet wird. Eine solche Ansicht wurde auch von Staedeler ausgesprochen. Während der Häutung der Krebse wird in ihrem Körper eine gesteigerte Bildung von Kohlehydraten beobachtet; die Milchsäure des Magensaftes löst die in den Magenwänden enthaltenen Kalksteine auf und die Gewebe entwickeln eine reichliche Menge von Ammoniak (diese Ammoniakentwickelung kann bei den in einem engen Raume abgesperrten Krebsen stets beobachtet werden), womit das zum Aufbau eines neuen Panzers nöthige Material vorbereitet wird. Die Zusammensetzung des Chitins zeigt uns, wie gross während der Häutung der Verlust an Kohlehydraten (resp. deren Derivaten) bei den Krebsen ist.

Schlussfolgerungen.

1. Es gibt verschiedenartige Chitine, die sich von einander durch ihre Jodreaction unterscheiden.

Digitized by Google

2. Die Chitine müssen als Aminderivate der Kohlehydrate betrachtet werden.

3. Diese Kohlehydratderivate geben mit Jod ihren Stammsubstanzen sehr ähnliche Farbenreactionen und können desshalb mit diesen letzteren leicht verwechselt werden.

4. Verschiedene Thiere enthalten vorzüglich eine gewisse Chitinart, welcher Umstand einige Aufklärung in den Fragen über die zoologische Classification geben könnte.

5. Nach seinem Verhalten zum Jod und zu den Anilinfarben ist das Chitin dem Amyloide (dem pathologischen Producte) ähnlich.

6. Das Vorkommen der Cellulose (resp. des Tunicins) ist nur bei den Tunicaten bewiesen; bei den Arthropoden und Cephalopoden erscheint es aber höchst zweifelhaft.

7. In den Chitingebilden ist das Chitin in lockerer chemischer Verbindung mit den Proteïnsubstanzen enthalten.

Diese Arbeit ist wesentlich im Laboratorium des Herrn Professors Paschutin gemacht worden, dem ich hier den innigsten Dank für seinen mir jederzeit gütigst ertheilten Rath abstatte.

Erklärung der Tafel III.

Die Präparate wurden durch Kochen mit 20 % NaHO entfärbt.

1. Cornea der Wasserjungfer.	*a.* Falte. Hartn.	ok. 3, ob. 7	Die Färbung durch Jod.
2. Der Flügel des Schmetterlings mit Adern	. . .	ok. 3, ob. 4	
3. Der Querschnitt einer Krebsscheere.	*a.* äuss. Schicht *b.* innere „	ok. 3, ob. 7	
4. Die Chitinfaser der Aphrodite acul.	*a.* Börstchen,	ok. 3, ob. 7	Die Färbung durch Jod und Schwefelsäure.
5. Die Chitinhülle einer Phalangide.	Fuss	ok. 3, ob. 7	
6. Rückenschild eines Apus	. . . . .	ok. 3, ob. 7	

Digitized by Google

Ueber den kleinsten Gesichtswinkel.

Von

Ernst Anton Wülfing

in Tübingen.

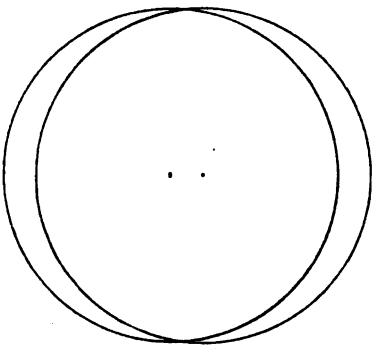
In den Lehr- und Handbüchern der Physiologie und Anatomie gibt man als den kleinsten Gesichtswinkel, d. h. den Winkel, unter welchem zwei ins Auge tretende Strahlen im Minimum geneigt sein können, um noch als getrennte Strahlen zu erscheinen, etwa gleich einer Bogenminute an (vgl. Helmholtz, Physiologische Optik 1887, S. 259). Diese Angaben gründen sich auf Beobachtungen, welche an Sternen, parallelen Linien und Quadraten angestellt wurden, wobei die Objekte immer nebeneinander lagen, und infolgedessen — wie das auch von einzelnen Autoren betont wird — die Irradiation das Resultat stark beeinflusst und das Maass des kleinsten Gesichtswinkels vergrössert.

In der That, wenn man den obigen Werth für den kleinsten Gesichtswinkel mit der Grösse der Netzhautelemente und ihrem gegenseitigen Abstande vergleicht, so findet man, dass der Bau der Netzhaut zur Unterscheidung bedeutend kleinerer Winkel eingerichtet ist. Erst wenn zwei Strahlen unter einem so kleinen Winkel gegeneinander geneigt sind, dass sie ein und dasselbe Element treffen, können sie nicht mehr als getrennt wahrgenommen werden. Nun gibt man aber als kleinste Zahl für die Dimensionen der Enden der Coni in der Fovea centralis 0,6 bis 1,0 μ und für ihren Abstand 2,0 bis 2,5 μ an (vgl. Schwalbe, Anatomie der Sinnesorgane, S. 584); zwei Strahlen, welche zwei benachbarte Elemente dieser Dimensionen an den zugekehrten Seiten treffen sollen, müssen daher einen Winkel von etwa 20″ bilden. Es wird unten durch ein einfach

Digitized by Google

anzustellendes Experiment gezeigt werden, dass der kleinste Gesichtswinkel nur etwa 12″ beträgt, so dass die Dimensionen der letzten empfindlichen Elemente in der Netzhaut noch etwas geringer sein müssen, als die obigen Zahlen es angeben.

In Folge der Irradiation erscheinen zwei Punkte auch bei vollkommenster Akkommodation nicht mehr als scharf begrenzte Punkte, sondern als kleine, nach dem Rande hin abschattirte, kreisförmige Flächen, welche bei grösster Annäherung der Punkte theilweise übereinander fallen und den Eindruck auf der Netzhaut zu einem verwaschenen machen. Helmholtz berechnet die Grösse der Zerstreuungskreise bei 4 mm Pupillenöffnung zu 0,0426 mm (a. a. O. S. 163). Da nun einem Gesichtswinkel von einer Bogenminute ein Abstand von 0,00438 mm auf der Netzhaut entspricht, so erscheint das Bild dieser beiden Punkte in tausendfacher Vergrösserung etwa so, wie nebenstehende Figur es veranschaulicht, auf der Netzhaut. Dass wir diese beiden Punkte noch als getrennte Punkte zu erkennen vermögen, und nicht etwa als eine horizontal verlängerte kleine Fläche wahrnehmen, obgleich ihre Zerstreuungskreise beinahe zur Deckung gelangen, liegt daran, dass die Lichtintensität in diesen kleinen Zerstreuungskreisen, graphisch dargestellt, mindestens in Form einer Hyperbel abnimmt, und diese Abnahme also vom Mittelpunkt zum Rande hin sehr schnell erfolgt (vgl. Helmholz a. a. O. S. 166). [Würde diese Abnahme der Intensität in den Zerstreuungskreisen linear erfolgen, so wäre es unmöglich, die beiden Punkte als getrennt zu erkennen, wenn dieselben auf der Netzhaut um weniger als den Radius der Zerstreuungskreise von einander entfernt wären].



Um nun das Uebereinanderfallen der Netzhautbilder und damit den verwaschenen Eindruck auch bei grösster Annäherung zu vermeiden, kann man die Beobachtung an einer geraden Linie anstellen, von der die eine Hälfte gegen die andere parallel sich selbst verschoben wird. Das Auge vermag hierbei noch eine Ver-

Digitized by Google

schiebung deutlich zu erkennen, welche einem Winkel von etwa 10 bis 12″ entspricht, d. h. also, die von den beiden um ein Minimum gegeneinander verschobenen Linien ausgehenden Strahlen gelangen in zwei Ebenen in's Auge, die einen Winkel von 10 bis 12″ mit einander bilden.

Dieses Resultat wurde an einem Spalt, also einer hellen Linie auf dunklem Grunde, gewonnen. Der Spalt von etwa $^1/_5$ mm Breite war so eingerichtet, dass man den unteren Theil desselben gegen den oberen feststehenden messbar verschieben konnte. Bei einer Verschiebung von 0,1 mm war dieselbe noch auf 2 m Entfernung zu erkennen. Diese Verschiebung entspricht einem Gesichtswinkel von 10″. Aehnliche Resultate erhielt man durch Beobachtungen an Nonien, die mit schwarzer Tusche auf weissem Carton ausgeführt waren. Der Gegensatz in der Beleuchtung zwischen schwarz und weiss war hier natürlich nicht so gross, wie bei dem Spalt; dafür aber hatte man an den seitlichen Linienpaaren den Anhalt zum Vergleich, was die Ablesung bedeutend erleichtert und den ersten Nachtheil aufhebt. Man gelangt hier zu dem gleichen Resultat wie oben. Der Limbus enthielt 40 Theilstriche auf 90 mm, bei dem Nonius waren 40 Theilstriche gleich 39 des Limbus, so dass der Unterschied pro Theilstrich

$$\frac{90}{40} - \frac{90 - \frac{90}{40}}{40} = 2{,}250 - 2{,}194 = 0{,}056 \text{ mm}$$

betrug. In 1 m Entfernung war dieser Nonius noch deutlich ablesbar, und also die Grösse von 0,056 mm noch zu erkennen, was einem Gesichtswinkel von etwa 12″ entspricht.

Bei günstigeren Beleuchtungsverhältnissen, d. i. bei Linien, die sich besonders scharf von ihrem Grunde abheben, würde man als Grenze der Wahrnehmbarkeit wahrscheinlich einen noch kleineren Gesichtswinkel erhalten. Ein Nonius, der diese äusserste Grenze zu bestimmen erlauben würde, müsste aus hellen Linien (beleuchteten Spalten) auf dunklem Grunde bestehen und liesse sich in der Weise darstellen, dass man mit einer Theilmaschine den Belag eines Spiegels ausgravirte. Leider habe ich aus Mangel an Apparaten eine solche Vorrichtung bis jetzt nicht ausführen können.

Digitized by Google

Der aus den obigen Versuchen sich ergebende kleinste Gesichtswinkel von etwa 12″ wurde von vielen Beobachtern nachgewiesen und beträgt etwa den fünften Theil der bis dahin angenommenen Grösse. Zwei Strahlen, welche unter 12″ geneigt sind, treffen die Netzhaut in einer Entfernung von 0,00089 mm. Diese Grösse muss also auch das Maximum für den Abstand bzw. den Durchmesser der letzten lichtempfindlichen Elemente (Coni) in der Fovea centralis sein, und da es wahrscheinlich ist, dass das Auge bei günstigster Beleuchtung noch etwas kleinere Winkel zu unterscheiden vermag, so gelangt man nur zu einer befriedigenden Uebereinstimmung zwischen den direkt gemessenen Grössen der Zapfenspitzen (0,6 μ, Schultze, Archiv für mikroskopische Anatomie 1866, II, S. 231), und den aus der Wahrnehmungsempfindlichkeit berechneten, wenn man annimmt, dass ihr Abstand ihren Durchmesser nicht wesentlich übertrifft.

Digitized by Google

Untersuchungen über die Ursache der Rhythmicität der Herzbewegungen.

Von

Dr. med. **Karl Kaiser.**

(Mit Tafel IV.)

Die Theorieen, welche zur Erklärung der Herzthätigkeit aufgestellt worden sind, beruhen fast ohne Ausnahme auf Untersuchungen, welche am Froschherzen angestellt wurden und dahin gingen, durch Abtrennung der einzelnen Theile desselben die relative Bedeutung dieser für die Lebensthätigkeit des ganzen Herzens zu erkennen. Stannius und alle seine Nachfolger stellten ihre Versuche an in der Absicht, die von Ed. Weber und A. W. Volkmann aufgestellte Lehre, dass ein im Herzen gelegenes nervöses Centralorgan die Contractionen desselben auslöse und regulire, experimentell zu prüfen und weiter auszubauen. Die von Stannius, Eckhard, Bidder, v. Bezold, Goltz, Bernstein, Heidenhain, Löwit, Langendorff und vielen Anderen ausgeführten Untersuchungen haben eine grosse Anzahl von Thatsachen und Beobachtungen zu Tage gefördert, die zum Theil von einander abweichend oder sich direct widersprechend der Vereinigung unter einem Gesichtspunkt ausserordentliche Schwierigkeiten entgegenstellen. Wir sind trotz der grossen Zahl der von den genannten Forschern nachgewiesenen Erscheinungen, was das Verständniss der Physiologie des Herzens betrifft, nicht viel weiter gekommen. Das kann sowohl an der Schwierigkeit des Problems als auch an den Methoden liegen, welche zur Lösung desselben herangezogen wurden.

Das Herz ist seiner Struktur und seiner Funktion nach unzweifelhaft ein Muskel. Es lag deshalb nahe, die für die Stammmuskeln gewonnenen Kenntnisse und Erfahrungen auf das Herz zu übertragen. Dieses unterscheidet sich aber wiederum in seinen

Digitized by Google

Lebenserscheinungen so sehr von allen übrigen Muskeln, dass auch die Versuche, die Thätigkeit des Herzens auf analoge Vorgänge bei den Stammmuskeln zurückzuführen, keine nennenswerthen Erfolge für das Verständniss derselben ergeben haben.

Die auffallendste und wichtigste Eigenthümlichkeit des Herzmuskels besteht wohl darin, dass dieser, so lange das Leben dauert, ununterbrochen mechanische Arbeit leistet und zwar — so lange wenigstens nicht tiefer gehende Störungen ihn treffen — ohne Ermüdungserscheinungen dabei zu zeigen. Aus den Untersuchungen von Mosso[1]) wissen wir, dass ein Muskel nur dann im Stande ist, continuirlich, d. h. ohne zu ermüden zu arbeiten, wenn seine Contractionen in einem bestimmten Rhythmus erfolgen, wenn also die Kraft oder Grösse der Einzelcontraction zu ihrer Frequenz in der Zeiteinheit in einem bestimmten Verhältnisse steht. Diese Bedingung wird bekanntlich von dem Herzen erfüllt. Die Rhythmicität der Bewegung desselben ist also nicht nur das wesentlichste Moment für den Kreislauf des Blutes, sondern zugleich auch die nothwendige Bedingung für die Unterhaltung der ununterbrochenen Thätigkeit des Herzens selbst.

Die Ursache der Rhythmicität der Herzbewegung ist der Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen. Eine Besprechung und Kritik derselben findet sich in den Arbeiten von M. Löwit[2]) und O. Roether[3]), auf welche hier verwiesen werden muss. Die wichtigste Frage, welche immer noch der Entscheidung harrt, ist die, ob die rhythmische Bewegung nur durch die besondere Beschaffenheit und Anordnung der Muskelsubstanz bedingt, oder von den nervösen Elementen des Herzens abhängig sei.

Als Beweis dafür, dass die Rhythmicität des Herzschlages eine Function der Muskelsubstanz und von nervösen Elementen unabhängig sei, werden besonders folgende Thatsachen angeführt:

1. Das Schlagen des embryonalen Herzens, welches noch keine nervösen Apparate aufweist, und das Vorkommen von ganglien- und nervenfreien Herzen bei niederen Thieren.

1) Mosso, Arch. für Physiol. u. Anat. Physiol. Abth. 1890 S. 89.

2) M. Löwit, Arch. f. d. ges. Physiologie, XXIII, S. 313 (1880).

3) O. Roether, Schmidt's Jahrb. 1891, No. 7 u. 8, S. 86 u. 201.

Digitized by Google

2. Die Möglichkeit, die „Herzspitze" höherer Thiere, in welcher bis jetzt Ganglien nicht nachgewiesen werden konnten, durch bestimmte Beeinflussungen zum Schlagen zu bringen.

Das embryonale Herz und die Herzen niedrig stehender wirbelloser Thiere können nicht zum Vergleich mit dem complicirten Herzen höherer Thiere herangezogen werden. Dass das Protoplasma an und für sich rhythmischer Pulsationen fähig ist, unterliegt keinem Zweifel[1]). Wenn wir deshalb embryonale Herzen und die ganglienfreien Herzen niederer Thiere rhythmische Bewegungen ausführen sehen, so können wir diese Pulsationen embryonaler oder diesen gleichwerthiger Zellen sehr wohl auf ähnliche Erscheinungen bei den Infusorien u. s. w. zurückführen. Für die ausgebildeten aus differenzirten Zellen bestehenden Herzen der höher organisirten Thiere können wir daraus keinen Schluss ziehen.

Die Erscheinung, dass die sogenannte „Herzspitze", in welcher Ganglienzellen bis jetzt nicht nachgewiesen werden konnten, unter bestimmten künstlichen Bedingungen rhythmische Bewegungen ausführen kann, beweist durchaus noch nicht, dass die normale Herzbewegung auf denselben Ursachen beruhe. Wir haben durch Ranvier[2]), Hering[3]) und Biedermann[4]) auch an den quergestreiften Skeletmuskeln des Frosches Erscheinungen kennen gelernt, welche den Pulsationen der Herzspitze ganz wohl an die Seite gestellt werden können. Diese rhythmischen Contractionen des M. sartorius werden aber nur hervorgerufen durch äussere künstliche Bedingungen; und dass die Contractionen der Herzspitze in ihrer Ursache mit denen des ungetheilten normalen Herzens identisch sind, ist durch nichts bewiesen.

Nach den Untersuchungen von Langendorff[5]) „verhält sich ein in myogener Action befindlicher Herzmuskel intercurrenten

1) Engelmann, Physiologie der Protoplasma- und Flimmerbewegung, Hermann's Handb. d. Physiol. Bd. 1 S. 349.

2) Ranvier, Leçons d'anatomie générale: Appareils nerveux terminaux de la vie organique. Paris 1880 pp. 63 e. s.

3) Hering, Sitzungsber. d. k. Akad. d. Wiss. Wien 1879, Bd. 79 S. 13 d. S. A.

4) Biedermann, Sitzungsber. d. k. Akad. d. Wiss. Wien 1880, Bd. 82, III. Abtheil.

5) Langendorff, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abth. 1884. Suppl.

Digitized by Google

Reizen gegenüber ganz anders als das unter der Herrschaft seiner nervösen Centren schlagende Herz. Bringt man nämlich den ganglienlosen Herzmuskel (Herzspitze) durch eines der dazu zu Gebote stehenden Mittel zum rhythmischen Schlagen, so kann diese Schlagfolge durch intercurrente (chemische) Localreize verändert werden, der normale, mit dem übrigen Herzen im Zusammenhang schlagende Ventrikel aber nicht". — „Halten wir diese Unveränderlichkeit des Herzrhythmus durch locale Herzmuskelreize zusammen mit der Erfahrung, dass Reize, welche die Ganglienzellen des Herzens treffen, den Rhythmus desselben in ausgiebiger Weise zu ändern vermögen, so liegt der Schluss nahe, dass die Schlagfolge des thätigen Herzens für gewöhnlich nicht durch directe Erregung des Herzmuskels, sondern nur durch die Thätigkeit seiner nervösen Centralapparate bestimmt werde".

Es ist deshalb sehr wahrscheinlich, dass die der Muskelsubstanz eigenthümliche Fähigkeit, unter bestimmten Umständen auf constante Reize mit rhythmischen Contractionen zu reagiren, mit den normalen Lebenserscheinungen des Herzens in keinem ursächlichen Zusammenhange steht, sondern dass diese lediglich durch die Besonderheit seiner Innervation hervorgerufen werden.

Die zweite Schwierigkeit für das Verständniss der Physiologie des Herzens erwächst aus der Wirkung, welche der N. vagus auf dasselbe übt. Die Erschlaffung eines in Contraction befindlichen quergestreiften Muskels durch Reizung des in ihm endigenden Nerven ist eine für uns vollkommen unbegreifliche Erscheinung. Die verschiedenen zur Erklärung dieses Vorganges aufgestellten Hypothesen bringen uns dem Verständniss der Vaguswirkung nicht näher. Wenn von einigen Autoren angenommen wird, dass im Herzen gelegene Hemmungsapparate durch die Vagus- (oder Sinus-)reizung erregt werden, so wird dadurch die Schwierigkeit nur verlegt, nicht beseitigt.

Die Vorstellung Anderer, dass die motorisch thätigen Apparate des Herzens durch besondere innere Vorgänge, die sich in den motorisch thätigen Nervenzellen selbst abspielen können, zu hemmenden umgewandelt werden, entspricht möglicher Weise den that-

Digitized by Google

sächlichen Verhältnissen, ist aber so ohne weiteres kaum geeignet, Klarheit über die am Herzen auftretenden Hemmungserscheinungen zu verbreiten.

Die Beobachtung[1]), dass der durch Reizung des N. ischiadicus in Tetanus befindliche M. gastrocnemius eines Frosches dadurch zur Erschlaffung gebracht werden kann, dass man einen zweiten tetanisirenden Reiz an einer andern Stelle des Nerven einwirken lässt, legte mir den Gedanken nahe, dass auch die normalen am Herzen auftretenden Hemmungserscheinungen, und zwar sowohl die einfache Diastole desselben als auch die Erschlaffung durch Vagusreiz auf ähnlichen Vorgängen beruhen. Ich habe in der citirten Arbeit den Versuch gemacht, die Hemmungserscheinung am M. gastrocnemius durch Interferenz der beiden an verschiedenen Stellen des Nerven einwirkenden Reize zu erklären und Versuche mitgetheilt, welche die aufgestellte Hypothese zu stützen geeignet sind. Sehen wir vorläufig von der Hypothese, welcher Art diese Interferenz ist, und wie sie zu Stande kommt, ganz ab, so bleibt uns als Ausgangspunkt für unsere Betrachtungen und Untersuchungen die Thatsache, dass zwei gleichzeitig auf einen Nerven einwirkende Reize sich unter bestimmten Bedingungen in ihrer Wirkung auf den Muskel gegenseitig hemmen.

Die Möglichkeit, die Erschlaffung des Herzmuskels auf die gleichzeitige Einwirkung zweier verschiedener Reize zurückzuführen, verlangt als nothwendige Voraussetzung, dass die intracardialen motorischen Nerven, welche den die Contraction auslösenden Reiz den Muskelzellen des Herzens zuführen, von zwei Orten aus erregt werden können

Es sei (Fig. 1) G_m die motorische Ganglienzelle, von welcher aus der motorische Nerv des Herzmuskels n_m den die Contraction auslösenden Reiz empfange; dann würde der oben genannten Bedingung vielleicht schon dadurch entsprochen werden können, dass an G_m ein anderer Nerv n_s herantritt, durch welchen unter bestimmten Umständen ein zweiter Reiz den schon in Erregung

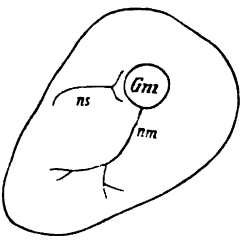


Fig. 1.

1) K. Kaiser, Zeitschr. f. Biol. 1892, S. 417.

Digitized by Google

befindlichen Endigungen von n_m zugeführt werden kann. Denken wir uns G_m in constanter Erregung, so würde die dadurch ausgelöste Contraction des Herzmuskels H durch Erregung von n_s gehemmt werden können. Geschieht die Reizung von n_s rhythmisch, so würde dadurch eine abwechselnde Zusammenziehung und Erschlaffung von H bedingt werden. Wodurch kann nun n_s rhythmisch erregt werden?

Alle unsere rhythmisch arbeitenden Maschinen beruhen auf dem Princip der Selbststeuerung, d. h. in dem einen Momente ihrer Bewegung ist schon die Ursache oder der Anstoss für das andere Moment ihrer Bewegung gegeben. Auf das Herz angewendet würde das heissen, dass die Contraction des Herzmuskels zugleich die Ursache seiner Erschlaffung sei, und diese wiederum die Contraction hervorrufe. Würde n_s durch die Contraction, vielleicht durch den dabei erzeugten Druck gereizt, so würde durch den zwiefachen Reiz die die Contraction auslösende Erregung in den Endigungen von n_m vernichtet werden. Mit der Erschlaffung von H würde der die Erregung von n_s bedingende Reiz verschwinden, die von G_m ausgehende Erregung würde wieder wirksam werden, und die Systole des Herzens auf's Neue eintreten.

Diese Vorstellung von der Entstehung des Rhythmus des Herzschlages ist nun der experimentellen Untersuchung zugängig: Ist die diastolische Erschlaffung eine Folge der vorhergehenden systolischen Contraction, so müssen Verstärkungen dieser, welche wir durch intercurrente Reizung hervorrufen können, auf die Form und Dauer der Diastole von grossem Einfluss sein. Allgemeiner gefasst würde demnach die Fragestellung, zu welcher uns die oben mitgetheilten theoretischen Erwägungen führten, lauten: Lässt sich eine durch die Systole ausgelöste Erregung nervöser Apparate nachweisen, durch welche eine Erschlaffung des contrahirten Herzmuskels herbeigeführt, resp. die normale Diastole verstärkt wird?

Die Untersuchungsmethode.

Zur Aufschreibung der Herzthätigkeit des Frosches dienen uns einmal die manometrischen Methoden, wie sie von C. Ludwig und seinen Schülern ausgebildet worden sind, und ferner die Ueber-

Digitized by Google

tragung vermittelst Zug- oder Fühlhebel. Die manometrische Methode kam für mich nicht in Frage, weil ich zunächst grosses Gewicht darauf legte, das Herz in seiner natürlichen Lage und unter möglichst normalen Bedingungen zu belassen. Die Durschschneidungs- und Umschnürungsversuche haben uns darüber belehrt, dass die Beurtheilung der Veränderungen, welche durch irgend einen Eingriff auf's Herz hervorgerufen werden, eine ausserordentlich schwierige ist, indem die im Herzen vorhandenen Hemmungsapparate eine eindeutige Auffassung der auftretenden Erscheinungen fast zur Unmöglichkeit machen. Ich wollte deshalb versuchen, das Herz in möglichst normalem Zustande zu lassen und die anzuwendenden Reize so zu wählen, dass ihre Localisirung auf Muskel oder Nerv mit einiger Sicherheit auszuführen war.

Die Uebertragung vermittelst Zughebel, die sog. „Suspensionsmethode" hat den grossen Vortheil, dass die mit ihr gewonnene Curve in neuester Zeit von Engelmann[1]) auf's Sorgfältigste discutirt worden ist. Aber einmal erschienen mir auch die zur Ausführung dieser Methode notwendigen Manipulationen zu eingreifend für möglichst normale Verhältnisse, und dann war das nach Engelmann oder Langendorff suspendirte Herz der von mir gewählten, später zu beschreibenden Reizmethode nicht günstig.

Ich war demnach auf den Fühlhebel angewiesen. Der Vortheil dieser Methode besteht darin, dass die vorbereitenden Eingriffe keine oder nur sehr geringe Störungen des normalen Herzschlages bedingen. Die unbedeutende Beschleunigung, welche der Rhythmus durch vorsichtige Blosslegung des Herzens und durch Eröffnung des Pericards erfährt, gleicht sich stets in wenigen Minuten wieder aus. Das Herz wird durch sein Frenulum soweit in seiner normalen Lage fixirt, dass bei einigermaassen vorsichtiger Hantirung Verlagerungen desselben leicht vermieden werden können.

Die Unannehmlicheiten der Fühlhebelmethode bestehen in der Schwierigkeit der Deutung der mit ihr gewonnenen Curven. Der Fühlhebel überträgt wie bekannt nicht nur die Contractionszustände des Herzens, sondern auch die Füllungszustände desselben. Die erste Bedingung, welche bei Anwendung dieser Methode gefordert werden

1) Engelmann, Archiv f. d. ges. Physiologie, Bd. 52 (1892) S. 357.

Digitized by Google

muss, ist eine sorgfältige Discussion der vom Fühlhebel geschriebenen Curve.

Der Fühlhebel, dessen ich mich bei der vorliegenden Untersuchung bediente, war folgendermaassen construirt:

Der aus Strohhalmen verfertigte Hebel *ab* (Fig. 2) dreht sich bei *c* an einer in Spitzen laufenden Achse. Bei *a* befindet sich eine aus einer feinsten Insektennadel gefertigte Vorrichtung zur Stirn-

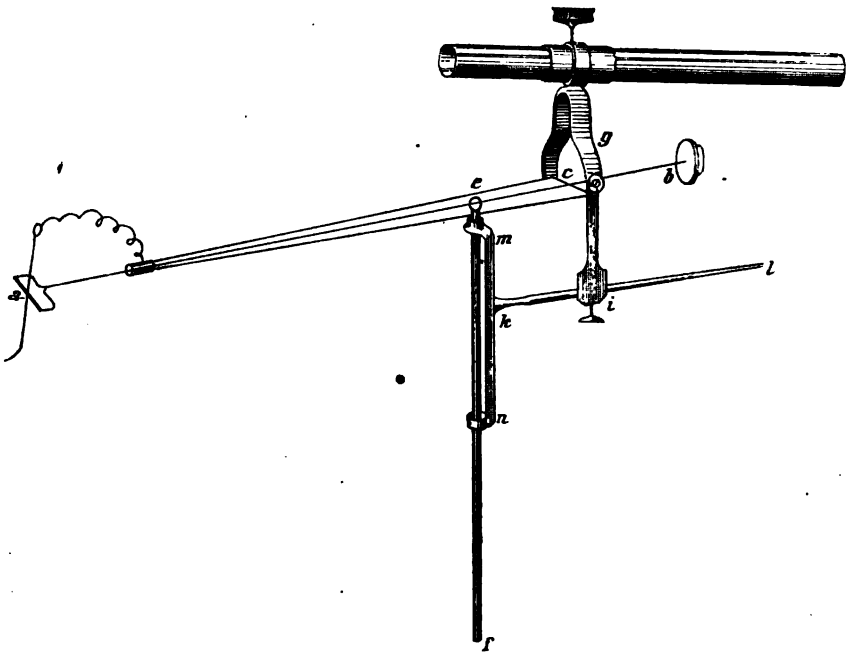


Fig. 2.

schreibung, welche ich der leichteren Einstellung wegen der seitlichen Schreibung vorziehe. Bei *b* ist ein ganz leichtes zur Aequilibrirung des Hebels dienendes Laufgewicht angebracht.

Zur Aufnahme der Herzbewegungen dient der Strohhalm *ef*, welcher vermittelst einer Aluminiumöse an dem Hebel *ab* hängt. Diese Art der Verbindung von *ef* mit *ab* ermöglicht es, die Vergrösserung durch den Hebel durch Verschieben der Oese an *ab* bequem zu variiren, und bietet ausserdem noch folgenden Vortheil. Das Herz führt bekanntlich während seiner Thätigkeit eine Art Ortsbewegung aus, indem die Atrioventriculargrenze jedesmal bei der

Digitized by Google

Systole etwas nach unten, bei der Diastole etwas nach oben rückt. Diese Bewegung des Herzens würde bei fester Verbindung von *ab* mit *ef* zur Folge haben, dass der Fusspunkt *f* fortwährend auf dem Herzen umherrutscht, oder dass bei fester Verbindung von *f* mit der Herzoberfläche schwer controlirbare Störungen sich geltend machen. Bei der geschilderten lockeren Verbindung von *ab* mit *ef* führen die Ortsbewegungen des Herzens nur zu leichten Drehungen der Aluminiumöse, welche für die Curve ganz ohne Bedeutung sind.

Die lockere Verbindung von *ab* mit *ef* macht aber für *ef* eine Geradführung nothwendig, welche auf folgende Weise hergestellt wurde. Der von dem Bügel *g* ausgehende Arm trägt eine bei *i* vermittelst Schraubklemme fixirbare Stange *kl*, an welcher bei *k* ein unter rechtem Winkel abgehender Arm befestigt ist, welcher an seinen beiden Enden Ringe trägt. Durch diese Ringe wird *ef* hindurchgeführt. Der Arm *mn* ist etwas abgebogen, um die Reibung mit *ef* zu vermindern. Die Reibung, welche *ef* bei der Auf- und Abwärtsbewegung durch die Ringe erfährt, ist ausserordentlich gering.

Der Fusspunkt *f* wurde immer in der Mitte des Ventrikels aufgesetzt, etwa 3 mm abwärts von der Atrioventricularfurche. In der Regel wurde keine Pelotte angewendet, um einen möglichst grossen Theil der Ventrikeloberfläche für die Reizung zugängig zu erhalten Hatte das Herz keine Verlagerung erfahren, so haftete *ef* vollkommen sicher an der gewählten Stelle der Ventrikelwand, was vielleicht durch eine leichte Saugwirkung des Strohhalms unterstützt wurde. Für gewisse Zwecke wurde zuweilen eine kreisrunde, 2 mm im Durchmesser haltende Pelotte benutzt, welche an einer leichten über *ef* geschobenen Hülse befestigt war, und an ihrer untern Fläche einen winzigen Dorn trug, der sich in die Ventrikelwand einbohrend die Verschiebung der Pelotte verhinderte.

Die Frösche — ich benutzte in der Regel R. temporaria, welche schon ihres längeren und flacheren Herzens wegen den Vorzug verdient — wurden mit einer schwachen Curarelösung (1‰) oder durch blutlose Zerstörung des Gehirns und Rückenmarkes bewegungslos gemacht. Das Herz wurde nach Entfernung der Brusthaut durch Ausschneidung des Sternums frei gelegt, und das Pericard gespalten,

Digitized by Google

so dass Ventrikel und Vorhöfe vollständig entblösst waren. Die Frösche wurden auf eine Glasplatte gelagert, welche ebenso wie der Hebel und ein Theil des später zu beschreibenden Reizapparates von einem „Baseler Stativ" (Fr. Runne) getragen wurde. Die feine Einstellung des Schreibapparates geschah vermittelst der am Stativ angebrachten Mikrometerschraube. Geschrieben wurde an der möglichst leicht und gleichmässig berussten Trommel eines Ludwig-Baltzar'schen Kymographions.

Fig. I bis V zeigen die mit der eben beschriebenen Einrichtung gewonnenen Curven. Die zunächst unter der Curve befindlichen Marken dienen zur Fixirung der einzelnen Momente der Herzbewegung. Die Markirung geschah durch die Hand vermittelst des am Baltzar'schen Kymographion befestigten Signales, eines zweiarmigen Hebels. Sollte z. B. der Beginn der Vorhofssystole registrirt werden, so wurde ein bestimmter Punkt der Seitenwand des Atriums mit grösster Aufmerksamkeit fixirt und der Beginn der Bewegung dieses Punktes durch Druck auf den zweiarmigen Hebel aufgeschrieben. Um die Reactionszeit auszuschalten, wurde dieselbe genau für denselben Vorgang bestimmt (0,1 Sek.), und das Signal um das entsprechende Stück gegen den Schreibhebel verschoben. Die Marken auf den Curven I—V sind alo schon für die Reactionszeit corrigirt.

Die untere Markirung registrirt die Zeit. Die kleinen Ordinaten geben $^1/_5$ Sekunde an und sind mit dem Jaquet'schen Chronoskop geschrieben.

Nothwendig für die auszuführenden Reizversuche war die genaue Registrirung der Dauer der Systole und Diastole des Vorhofes und der Systole und Diastole des Ventrikels. In den Curven I—V sind folgende Momente der Herzrevolution durch das Signal registrirt worden:

I. Beginn der Vorhofssystole (A_s),
II. Beginn der Vorhofsdiastole (A_d),
III. Beginn der Ventrikelsystole (V_s),
IV. Beginn der Ventrikeldiastole (V_d),
V. Beginn der Austreibungszeit der Ventrikelsystole.

Durch A_s wird das im Vorhof befindliche Blut in die Kammer hineingetrieben. Diese füllt sich und bewirkt dadurch den ersten

Digitized by Google

Anstieg der Curve. In der Fig. I zeigen die gezogenen Ordinaten den Beginn von A_s, in Fig. 2 den Beginn von A_d. Das kurze, flache zwischen A_s und V_s gelegene Stück des aufsteigenden Curvenschenkels wird durch die zwischen der Vorhofs- und Ventrikelsystole gelegene Pause bedingt. Die Vorhofsdiastole ist in der Curve nicht zu erkennen, da der auf dem Ventrikel ruhende Hebel durch die Erschlaffung der Atrien keinen Anstoss zu einer Bewegung erfährt. In der Curve III ist der Beginn der Ventrikelsystole registrirt und durch die ausgezogenen Ordinaten hervorgehoben worden. Während des ersten Abschnittes von V_s, welcher sich bei geschlossenen Aortenklappen vollzieht, verändert der Ventrikel nur seine Form und seine Spannung; er wölbt sich stark nach vorn und bewirkt den zweiten steileren Anstieg der Curve bis zum Gipfel derselben. Sobald die Spannung im Ventrikel soweit gestiegen ist, dass sie die in den Aorten herrschende Spannung überwiegt, öffnen sich die Aortenklappen und der sich contrahirende Ventrikel entleert seinen Inhalt in die Aorten.

Während dieses zweiten Abschnittes von Vs wird die Kammer kleiner, der Hebel sinkt und zeichnet den ersten wenig steilen Theil des absinkenden Curvenschenkels. In Fig. V ist der Beginn der Austreibungszeit registrirt worden. Fig. IV zeigt den Anfang der Ventrikeldiastole (V_d). Die Curve sinkt zuerst sehr steil und verläuft dann bis zum tiefsten Punkte etwas weniger steil, was offenbar durch das in den erschlaffenden Ventrikel aus dem Vorhof einströmende Blut bedingt wird.

Der kleine sehr wenig steile Abschnitt des aufsteigenden Curvenschenkels, welcher zwischen den Ordinaten der Fig. II und III gelegen ist, rührt, wie schon hervorgehoben, von der zwischen A_s und V_s gelegenen Pause her. Ihre Dauer verändert sich mit der Frequenz des Herzschlages. Bei schnell schlagenden Herzen ist sie kaum angedeutet.

Zwischen den in Fig. V und IV gezeichneten Ordinaten liegt die Austreibungszeit des Ventrikels.

Benutzt man die oben erwähnte Pelotte, so wird das Aussehen der Curve in etwas geändert. Der nicht mit Pelotte versehene Strohhalm lässt nämlich den diastolischen Ventrikel nicht ganz

Digitized by Google

unverändert; er bildet in der Wand des sich mit Blut füllenden erschlaffenden Ventrikels eine Delle, welche während der V_s verschwindet. Die Folge davon ist, dass der tiefste Punkt der Curve zu tief liegt und der durch V_s bedingte Anstieg durch das Verschwinden der Delle zu hoch wird. Die Curve Fig. VI ist mit dem mit Pelotte armirten Hebel geschrieben. Die Curve erscheint, trotzdem die Hebelvergrösserung dieselbe ist, viel niedriger, und zwar ist nicht nur der Anstieg durch A_s sondern auch der durch V_s bedingte gegen die betreffenden Abschnitte der ohne Pelotte geschriebenen Curve verkürzt.

Der Reizapparat.

Wie schon angedeutet worden ist, sollte das Herz durch intercurrente Reize zu einer gewissermaassen superponirten Zuckung gebracht werden. Als einfachste Methode erscheint die, welche auch von Marey[1]), Dastre[2]), Langendorff[3]) und Andern angewandt worden ist und darin besteht, dass dem Herzen auf irgend eine Art zwei Elektroden angelegt werden, welche den constanten oder unterbrochenen Strom zuführen. Diese Methode hat jedoch einen Fehler, welcher, wie ich später zeigen werde, die von den genannten Forschern gewonnenen Resultate in hohem Grade beeinflusst und die aus denselben gezogenen Schlüsse hinfällig macht. Man braucht für die intercurrente wirksame Reizung des Ventrikels ziemlich starke Ströme. Es besteht also immer die Gefahr von Stromschleifen auf nervöse an der Atrioventrikularfurche, im Vorhof, Sinus oder Ventrikel gelegene nervöse Organe, deren Wirkungen gar nicht oder nur sehr schwer zu controlliren und zu deuten sind.

Um diese Gefahr und die durch dieselben bedingten Fehler zu vermeiden, bediente ich mich der von Kühne als wissenschaftliche Methode eingeführten unipolaren Reizung. Wie man sich leicht an Skeletmuskeln überzeugen kann, besitzt die ableitende (reizende) Elektrode auch bei den allerstärksten Strömen nur einen ganz beschränkten Wirkungskreis, besonders wenn die Berührung mit der Elektrode nur leicht und ganz kurz geschieht.

1) Marey, Travaux du laborat. etc. 1876, p. 63.
2) Dastre, Arch. de Physiologie 1882.
3) Langendorff, a. a. O.

Digitized by Google

Zur Ausführung der unipolaren Reizung wurde der Frosch auf eine sorgfältig durch Glas isolirte Kupferplatte gebracht, welche mit dem einen Pol der sekundären Rolle eines Du-Bois'schen Schlitten-inductoriums in Verbindung stand. Der andere Pol wurde durch Verbindung mit der Gasleitung zur Erde abgeleitet. Gereizt wurde durch Berührung mit einem aus einem Stück Stahl geschmiedeten Griffel, der in einem ganz kleinen abgerundeten Knopf endigte.

Den Strom gab ein Daniell'sches Element; der Eisenkern der primären Rolle war entfernt. Die secundäre Rolle hatte 10068 Windungen.

Reizung des Ventrikels.

Eine wirksame Reizung des Ventrikels ist nur möglich während der Diastole desselben. Auf jede wirksame Reizung, welche sich in der Curve durch eine die diastolische Senkung unterbrechende Erhebung kennzeichnet, folgt ein diastolischer Stillstand des ganzen Herzens von zwei bis drei Fünftel Secunden Dauer. Dieser Stillstand folgt nur einer vorangehenden „superponirten Zuckung". Bleibt aus irgend einem Grunde, z. B. in Folge zu schwachen Reizes, die intercurrente Systole des Ventrikels aus, so wird der normale Rhythmus absolut nicht geändert, und in der Curve findet sich nicht die geringste Andeutung einer Pausenverlängerung oder eines diastolischen Stillstandes.

Reizt man den Ventrikel in irgend einem Momente der Systole, so bleibt jede Wirkung aus. Dieser negative Erfolg der Reizung ändert sich auch nicht, wenn man die Stromstärke beliebig wachsen lässt. Mit zwei Daniell'schen Elementen, eingelegtem Eisenkern und übereinander geschobenen Rollen habe ich während V_s niemals eine superponirte Systole oder einen diastolischen Stillstand hervorrufen können. An welchem Punkte der Ventrikeloberfläche die Reizung geschieht, ist für den Erfolg vollkommen gleichgültig. Es ändert nichts an dem Erfolge der Reizung, ob ich die Herzspitze oder irgend einen andern Punkt der Ventrikelwand ableitend berühre. Die Stromstärke wurde in der Regel so gewählt, dass sie gerade hinreichte, den Ventrikel durch eine momentane Berührung mit dem ableitenden

Digitized by Google

Griffel zur Contraction zu bringen. Gewöhnlich war die für das Herz wirksame Stromstärke auch gerade gross genug, um die berührte Faser eines Stammmuskels sich contrahiren zu lassen.

Die Reizung selbst wurde so ausgeführt, dass ich den Griffel vorsichtig dem Ventrikel während der Systole näherte, so zwar, dass der diastolisch erschlaffende Ventrikel gegen den Griffelknopf anschlug.

Im Momente der Berührung wurde der Griffel sofort zurückgezogen. Durch einige Uebung lernt man diese Bewegung so vollkommen exact ausführen, dass es ohne Schwierigkeit gelingt, die intercurrente Systole des Ventrikels in den verschiedensten Momenten seiner Diastole hervorzurufen. Die Curven VII bis XII zeigen durch in immer späteren Momenten der Diastole erfolgende Reizungen ausgelöste Zuckungen des Ventrikels.

Während des auf die intercurrente Systole folgenden diastolischen Stillstandes hat das Herz Gelegenheit, sich stärker mit Blut zu füllen als sonst. Die Folge davon ist, dass der durch die nächstfolgende A_s bewirkte Anstieg in der Curve höher ausfällt[1]). Dadurch kommt auch der Gipfelpunkt höher zu liegen als bei den normalen Curven; aber der zweite durch V_s bedingte Anstieg ist nicht nur nicht grösser, sondern sogar kleiner als sonst. Durch die stärkere Füllung herrscht im Ventrikel eine höhere Spannung, welche zu einer früheren Oeffuung der Aortenklappe führt, und zwar um so mehr, als der Druck in den Aorten in Folge des vorangehenden diastolischen Stillstandes abgenommen hat. Die Austreibungszeit beginnt in Folge dessen früher, dauert aber ein Fünftel Secunde länger als sonst.

Die längere Dauer der Austreibungszeit bewirkt, dass die folgende A_s beginnt, ehe die Curve ihren tiefsten Punkt erreicht hat, was in den mit VII bis XII bezeichneten Curven deutlich hervortritt. Dann erst schreibt das Herz wieder seine normale Curve.

Marey hat bekanntlich auf Grund seiner Beobachtungen den Satz aufgestellt, dass der Ventrikel des Froschherzens während der

1) Da diese bedeutendere Höhe des auf den diastolischen Stillstand folgenden Pulses auch am ausgeschnittenen, blutleeren Herzen zuweilen auftritt, so concurrirt mit den oben angeführten Ursachen dieser Erscheinung am blutdurchströmten Herzen eine Art positive Nachwirkung, welche als Folge der während der Pause gewonnenen höheren Erregbarkeit der Ganglien oder Muskeln aufzufassen wäre.

Digitized by Google

Systole schwachen Reizen gegenüber refractär sei, dass man aber durch starke Reize sehr wohl im Stande sei, auch während der Systole Extracontractionen des Ventrikels hervorzurufen. Diese Anschauung Marey's und aller derjenigen, welche später seine Beobachtungen bestätigten, beruhen auf Untersuchungen mit der gewöhnlichen bipolaren Methode. Es unterliegt gar keinem Zweifel, dass die Contractionen, welche diese Forscher mit starken bipolaren Reizen während der Systole erzielten, auf Stromschleifen zurückzuführen sind, welche den Vorhof trafen. Die Vorhöfe befinden sich während der Systole des Ventrikels in diastolischem Zustande. Ein sie treffender hinreichend starker Reiz löst eine Contraction aus, welche von einer Contraction des Ventrikels gefolgt ist. Der Reiz, welcher durch die Contraction des Vorhofes ausgelöst wird, trifft aber den Ventrikel erst, wenn dieser sich wieder in diastolischer Phase befindet.

Reizung des Vorhofes.

Reizt man den Vorhof in derselben Weise, wie ich es für den Ventrikel angegeben habe, während der Systole desselben, so ist jede Reizung, auch mit den allerstärksten zulässigen Strömen ohne jede Wirkung auf die Bewegung des Herzens. Der Vorhof besitzt also ebenfalls eine „phase réfractaire".

Die Erscheinungen, welche man durch Reizung des Vorhofes während seiner Diastole erzielt, gleichen fast vollkommen denen, welche durch Reizung des diastolischen Ventrikels erzielt wurden: Die Diastole des Vorhofes wird von einer Extracontraction unterbrochen, welche von einer Contraction des Ventrikels gefolgt ist. Die intercurrente Contraction des Vorhofes ist in der Curve nicht zu erkennen, während die durch sie ausgelöste Contraction des Ventrikels, je nachdem ob der Vorhof in einem früheren oder späteren Moment seiner Diastole den wirksamen Reiz empfangen hat, an einem höher oder tiefer gelegenen Punkte den absteigenden Curvenschenkel unterbricht. Vergleiche die Curven XIII bis XVI.

Bei der Reizung des Vorhofes beobachtet man zuweilen eine Erscheinung, wie sie in der Curve XVII ausgedrückt ist. Reizt man nämlich den Vorhof in dem Momente, wo die Diastole beginnt, so sieht man zwar den Vorhof sich contrahiren, aber die Extra-

Digitized by Google

contraction des Ventrikels bleibt aus. An die Diastole des Ventrikels schliesst sich vielmehr direct ein Stillstand des ganzen Herzens an, der 1,3 Secunden und noch länger dauert. Diese Erscheinung kommt auf folgende Weise zu Stande: Im Momente der einsetzenden Vorhofsdiastole ist die ausserordentliche zarte Wand des Atriums der Vorhofsscheidewand sehr nahe; reizt man nun in diesem Moment und zwar so, dass der Griffel die Vorhofswand etwas eindrückt, so wird nicht nur die Muskulatur des Vorhofes gereizt, sondern der Reiz trifft auch die im Septum gelegenen Hemmungsapparate. Durch die Erregung dieser wird nicht nur der durch die Extracontraction des Atriums ausgelöste Reiz (welcher eine Extracontraction des Ventrikels hervorrufen würde) aufgehoben, sondern auch das ganze Herz zum diastolischen Stillstand gebracht.[1]) Auf welche Weise dieser Hemmungsvorgang zu Stande kommt, soll weiter unten besprochen werden.

Die von Marey entdeckte phase réfractaire soll nach ihm darauf beruhen, dass der Ventrikel während der Systole für schwache Reize unerregbar ist. Wie ich durch die oben mitgetheilten Versuche gezeigt habe, bleiben auch starke und stärkste Reize auf den sich contrahirenden Ventrikel ohne Wirkung. Diese Erscheinung beruht aber nicht auf einer zeitlichen Unerregbarkeit des Ventrikels, sondern erklärt sich durch die Besonderheit seiner Bewegung. Die Contraction des normalen Ventrikels ist stets eine maximale. Ein den Ventrikel während seiner Contraction treffender Reiz kann deshalb keine Wirkung üben, weil der Herzmuskel auch ohne den von aussen kommenden Reiz sich ad maximum contrahirt. Systolischer als systolisch kann das Herz eben nicht werden.

Als Beweis für die Richtigkeit dieser Auffassung möchte ich noch folgenden Versuch mittheilen:

Vergiftet man einen Frosch leicht mit Muscarin, indem man einen Tropfen einer 1 %igen Lösung von Muscarin. sulfur. (Schuchardt) in den Lymphsack des Oberschenkels bringt, so sieht man

---

1) Um diese Erscheinung durch Reizung des Atriums hervorzurufen, bedarf man starker Ströme; mit schwächeren Strömen, welche aber zur Hervorrufung von Extracontractionen vollkommen ausreichend waren, liess sich eine Verlängerung der Diastole ohne vorhergehende Extracontraction nicht erzielen.

Digitized by Google

nach wenigen Minuten, dass sich Vorhöfe und Kammer stark mit Blut füllen und auch während der Systole nicht vollständig entleert werden. Der Umfang der systolischen Zusammenziehung wird geringer, sie ist nicht mehr maximal. Reizt man den Ventrikel eines solchen Herzens während der Systole, so ist der Erfolg der Reizung unzweifelhaft und regelmässig der, dass die Systole vollkommener wird, und in Folge dessen der entsprechende Curvenabschnitt zu grösserer Höhe ansteigt. Unerregbar ist also der Ventrikel während der Systole nicht. Zum Ausdruck kann die Wirkung des Reizes aber nur kommen, wenn der Ventrikel sich ohne den Reiz, infolge irgend welcher Einflüsse, nur untermaximal zusammenzieht. — Die Curve XVIII zeigt die Ventrikelbewegungen eines muscarinisirten Herzens. Die letzten vier Pulse zeigen den Einfluss des im Anfange der Systole applicirten Reizes gegenüber den ersten drei ohne Reizung verlaufenden Contractionen. Reizt man den Ventrikel eines solchen Herzens in der Diastole, so ist die Wirkung vollkommen analog dem durch die gleiche Reizung bei einem unvergifteten Herzen erzielten Erfolge. Die Curven XIX und XX zeigen das Verhalten eines muscarinisirten Herzens gegenüber den Ventrikel in verschiedenen Momenten seiner Diastole treffenden Reizen.

Die beschriebenen Versuche sind angestellt worden, um zu zeigen, dass die diastolische Erschlaffung des Herzens auf einem durch die Systole verursachten Reiz beruhe. Beim experimentellen Beweis wurde von dem Gedanken ausgegangen, dass, wenn der aufgestellte Satz richtig ist, eine Verstärkung des durch die Systole ausgelösten Reizes auch eine Verstärkung der folgenden Diastole zur Folge haben müsse. Diese Voraussetzung ist durch die mitgetheilten Versuche in jeder Weise bestätigt worden. Und zwar folgt die Verstärkung des diastolischen Zustandes nur auf eine vorangehende Extracontraction, gleichviel ob sie durch directen Reiz des Ventrikelmuskels selbst oder durch Reizung des Vorhofes, also auf dem natürlichen Wege ausgelöst wurde. Die Behauptung von Langendorff[1]), er habe die Pause auch bei unwirksamer Reizung auftreten sehen, beruht auf Untersuchungen mit bipolaren Reizen.

1) Langendorff, Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abth. S. 284.

Digitized by Google

Der von Langendorff beobachtete Vorgang entspricht dem durch die Curve XVII dargestellten Versuch. Hier wie dort handelte es sich um Stromschleifen auf nervöse Hemmungsapparate. Auch in der von Langendorff mitgetheilten Curve fällt der betreffende Reiz auf den Beginn von Vorhofsdiastole.

Wir haben jetzt zunächst zu untersuchen, ob der beobachtete Vorgang, Extracontraction und darauf folgende Pause, nicht noch auf andere Weise erklärt und verstanden werden kann.

Wenn Marey die nach einer Extracontraction auftretende Pause eine compensatorische nennt und sie dem Bestreben des Herzens zuschreibt, sich in seiner Thätigkeit constant zu erhalten, so ist das eine wenig sagende Umschreibung, die wir als ein die Herzbewegung regulirendes Gesetz nicht ohne weiteres anerkennen können.

Die Zurückführung der Pause auf eine durch die intercurrente Systole bewirkte Ermüdung der Ganglien oder des Herzmuskels selbst ist schon von Langendorff[1]) und Dastre[2]) widerlegt worden. An eine Ermüdung der Ganglien ist deshalb nicht zu denken, weil die Extracontraction durch directen Muskelreiz hervorgerufen wird, bei welchem die Ganglien vollkommen unbetheiligt bleiben. Dass auch die Muskelermüdung als Ursache für das Auftreten der Pause nicht in Anspruch genommen werden kann, geht mit Sicherheit aus den Versuchen von Dastre hervor, welche ich auf Grund eigener Versuche bestätigen kann. Bringt man nämlich die ganglienfreie Herzspitze durch eines der dazu zu Gebote stehenden Mittel zum rhythmischen Schlagen, so kann man durch intercurrente elektrische oder mechanische Reize sehr wohl eine intercurrente Zuckung auslösen; eine nachfolgende Pausenverlängerung kommt aber dabei niemals zur Beobachtung. Die Pause ist also die Folge eines durch die Systole des Ventrikels auf nervöse Elemente ausgeübten Reizes.

Bei der Frage nach der Natur dieser nervösen Apparate, war die nächstliegende Vermuthung, dass durch die intercurrente Zuckung

---

1) Langendorff, Ueber elektrische Reizung des Herzens; Archiv für Anat. u. Physiol., Physiol. Abth. S. 284.

2) Dastre, Recherches sur les lois de l'activité du coeur Journ. de l'Anat. et de la Physiol. 1882.

Digitized by Google

auf reflectorischem Wege die intracardialen Hemmungscentren erregt werden, welche auch durch Reizung des Vagusstammes in Thätigkeit versetzt werden können. Die Vergiftung mit Atropin musste darüber entscheiden! Ein atropinisirtes Herz, auf welches die Reizung des n. vagus ganz ohne Einfluss blieb, zeigte unverändert die intercurrente Contraction und die nachfolgende Verlängerung des diastolischen Zustandes. Es gibt also im Herzen Hemmungsapparate, welche durch das Atropin nicht gelähmt werden können, und zwar müssen dieselben im Ventrikel gelegen sein, da auch der isolirte Ventrikel ganz in der gleichen Weise wie das unversehrte Herz Extracontraction und Pause zeigt [1]).

Der Versuch mit dem atropinisirten Herzen beweist nur, dass der durch die Systole erzeugte Reiz nicht auf diejenigen Theile des n. vagus wirkt, welche durch das Atropin gelähmt werden. Stellen wir uns die im Ventrikel gelegenen Hemmungscentren als Ganglien vor, welche wie die Ganglienzellen der Vorderhörner des Rückenmarkes nicht automatischer Erregung fähig sind, sondern nur zur Aufnahme und Weiterleitung von Erregungen dienen, so konnte gleichwohl die nach der Extracontraction auftretende Pause mit dem durch Vagusreizung erzeugten Stillstand identisch sein, nur würden die im Ventrikel gelegenen Hemmungsganglien in diesem Falle nicht durch den n. vagus in Erregung versetzt werden, sondern auf reflectorischem Wege durch die Contraction des Ventrikels den Reiz empfangen.

Für die Richtigkeit dieser Vorstellung spricht mit grosser Wahrscheinlichkeit eine Erscheinung, welche die Elasticität des Ventrikels während der Hemmung betrifft:

Coats [2]), Heidenhain [3]), Gaskell [4]) und François-Franck [5]) haben bekanntlich nachgewiesen, dass während des Vagusreizes das Herz weicher werde als in der Norm, dass der Ventrikel sich durch einen an seiner Wand angebrachten Gegendruck während der Dia-

1) Vgl. Langendorff, a. a. O.

2) Coats, Arbeiten aus dem Laboratorium von C. Ludwig, 1870.

3) Heidenhain, Arch. f. d. ges. Physiol. 1882, Bd. 28 S. 383.

4) Gaskell, Proceed. Roy. Soc. Dec. 1881; Philos. Transact. 1882, t. III.

5) François-Franck, Arch. de Physiol. norm. et pathol. 1891, XV (3), p. 478.

Digitized by Google

stole leichter eindrücken liess, wenn gleichzeitig der Vagus gereizt wurde.

Dasselbe Weichwerden des Ventrikels lässt sich nun auch für die Erschlaffung nachweisen, welche durch eine intercurrente Systole hervorgerufen wird. An den bisher mitgetheilten Curven tritt diese Erscheinung deshalb nicht so deutlich hervor, weil der sich auf das Herz stützende Strohhalm, eine Delle bildend, die stärkere Erschlaffung maskirt. Armirt man aber den Strohhalm mit der oben beschriebenen Pelotte, so sieht man während des durch eine intercurrente Zuckung erzeugten diastolischen Stillstandes die Curve viel tiefer sinken, obwohl das Volumen des Ventrikels durch die stärkere Füllung mit Blut zugenommen hat. Vergleiche die Curven XXI bis XXIII. Dass das tiefere Absinken der Curve nur von einer Abnahme der Dehnbarkeit des Herzmuskels und nicht etwa von der Vertheilung des Blutes im Herzen abhängt, geht daraus hervor, dass dieselbe Erscheinung auch am blutleeren ausgeschnittenen Herzen beobachtet werden kann. Die Curve XXIV ist am ausgeschnittenen Herzen einer Esculenta gewonnen worden.

Ein anderer Beweis, dessen experimentelle Prüfung noch nicht abgeschlossen ist, gründet sich auf die eigenthümliche Latenzzeit des n. vagus, deren Bedeutung von diesem Standpunkt aus vielleicht ihr rechtes Licht empfangen wird.

Discussion des Herzschemas.[1])

Aus den Durchschneidungs- und Umschnürungsversuchen von Stannius und seinen Nachfolgern wissen wir, dass in der Wand des Sinus und des dieser zunächst liegenden Theiles des Septum atriorum Ganglienzellen gelegen sind, von denen der die Herzbewegungen auslösende Reiz ausgeht. Trennen wir diese Theile vom Herzen ab, so bleibt der Rest der Vorhöfe und der Ventrikel in Diastole stehen, bis sich entwickelnde äussere Reize die nach den Untersuchungen von v. Wittich und Bidder an der Innenfläche der hintern Wand des Ventrikels, in den Atrioventrikular-

1) Das Schema bezieht sich nur auf die Innervation des Ventrikels, von einer Darstellung eines Schemas der Innervation des Vorhofes und Sinus ist wegen der Complizirtheit vorläufig abgesehen worden.

Digitized by Google

klappen und der Ventrikelbasis gelegenen Ganglienzellen in Erregung bringen. In dem in Fig. 3 dargestellten Schema des Froschherzens sind die im Sinus gelegenen „excitomotorischen Ganglienzellen" durch *E*, die in der Ventrikelwand und den Atrioventriucularklappen gelegenen „nusculomotorischen" Ganglienzellen durch *MM* bezeichnet worden. Mit *H* bezeichne ich die in der Ventrikelbasis gelegenen nervösen Zellen.

Von *E*, dem automatischen Centrum gehen beständig Erregungen nach *MM*, von wo die in den Muskelzellen endigenden motorischen Nerven ihren Ursprung nehmen. Mit der Innervation eines Stammmuskels verglichen, würde *E* den motorischen Grosshirnzellen ent-

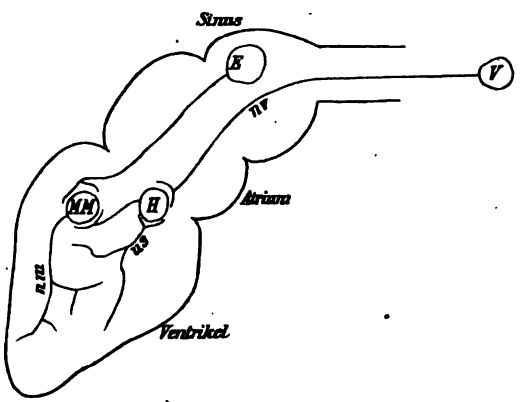


Fig. 3.

sprechen, *MM* den motorischen Zellen der Vorderhörner des Rückenmarkes, welche die von den automatischen Centren in den Pyramidenbahnen herabkommenden Reize aufnehmen, um sie auf die motorischen peripheren Nerven zu übertragen. Der von *E* kommende Reiz ist die Ursache für die Systole des Ventrikels. Durch diese werden sensible Fasern erregt, welche ihre Erregung durch Vermittlung von *H* nach *MM* leiten. Diese beiden Reize, der von *E* beständig *MM* zufliessende und der durch die Systole des Ventrikels ausgelöste Reiz interferiren in der angenommenen Weise miteinander, und der Ventrikel erschlafft. Mit der Erschlaffung verschwindet der zweite durch V_s ausgelöste Reiz, und die von *E* ausgehende Er-

Digitized by Google

regung wird wieder wirksam. Wir können *H* deshalb als reflectorisches Hemmungscentrum bezeichnen.

Der Zeitraum, welcher zwischen Beginn von V_d und V_s liegt, ist nach der aufgestellten Hypothese abhängig von dem Erregungszustande von *H*, da V_s erst eintritt, wenn die Erregung von *H* (während der Diastole) soweit gesunken ist, dass der von *E* kommende Reiz wieder wirksam wird. Je stärker also *H* erregt und je länger diese Erregung unterhalten wird, desto länger wird die zwischen V_d und V_s liegende Pause dauern.

Wir haben aus dem zuletzt mitgetheilten Versuche den Schluss gezogen, dass der n. vagus denselben Angriffspunkt im Herzen habe, wie die durch V_s erregten sensiblen Fasern. Es sind deshalb im Schema die Endigungen des n. vagus mit *H* in Verbindung gebracht worden. Eine durch die Hemmungsfasern des n. vagus auf's Herz übertragene Erregung würde somit nichts anderes bedeuten als eine Verstärkung des Hemmungszustandes, in welchem sich das Herz in Folge jeder Systole befindet. Darin liegt ein Hinweis auf die Ursache und Bedeutung der dem n. vagus eigenthümlichen Latenzzeit, welche ich schon oben hervorgehoben habe.

Die Beschleunigung des Herzschlages, welche bei den meisten Thieren Folge der Vagusdurchschneidung oder Vergiftung mit Atropin ist, würde nach meiner Annahme dadurch zu Stande kommen, dass die beständig von *V* nach *H* fliessende Erregung (der Vagustonus) fortfällt und mit ihr die Unterstützung, welche der durch V_s ausgelöste hemmende Reiz durch dieselbe erfährt.

Fassen wir die Resultate der vorliegenden Untersuchung noch einmal zusammen, so kommen wir zu folgenden Ergebnissen:

1. Vorhof und Ventrikel des Froschherzens verhalten sich während der Systole allen Reizen, auch den allerstärksten gegenüber, refractär.

2. Ein den Ventrikel (resp. den Vorhof) während der Diastole treffender Reiz ruft eine intercurrente Zuckung hervor, auf welche eine verlängerte Diastole resp. ein diastolischer Stillstand folgt.

3. Dieser diastolische Stillstand ist weder von der Ermüdung des Herzmuskels noch von der der Herzganglien abhängig, sondern wird bedingt durch die Erregung von im Ventrikel gelegenen nervösen Elementen.

Digitized by Google

4. Während dieses diastolischen Stillstandes zeigt der Ventrikel dieselbe Veränderung seiner Dehnbarkeit, welche von Coats, Heidenhain, Gaskell und François-Franck während des durch Vagusreiz erzeugten Stillstandes beobachtet worden ist.

Erklärung der Abbildungen.

Fig. 1. Schema der Innervation des Herzens:

G_m motorische Ganglienzelle,
n_m motorischer centrifugaler Nerv,
n_s centripetal leitender Nerv.

Fig. 2. Der für die Untersuchungen benutzte Fühlhebel.

Fig. 3. Schema der Innervation des Ventrikels:

E excitomotorisches Centrum des Herzens,
MM muskulomotorisches Centrum des Ventrikels,
H reflektorisches Hemmungscentrum des Ventrikels,
V Vaguscentrum in der Medulla,
n_m motorischer centrifugal leitender Nerv,
n_s centrifugal leitender Nerv,
n_v nervus vagus.

Die Verbindungen der Nerven mit den Ganglien ist den modernen Anschauungen entsprechend dargestellt. Die vier für die Innervation des Ventrikels in Betracht kommenden Nerv-Ganglienapparate repräsentiren vier Neuronen.

Fig. I—V. Fühlhebelcurven vom Temporariaherzen. Der Fühlhebel liegt der Mitte des Ventrikels auf und ist nicht mit Pelotte versehen.

Die Ordinaten indiciren:

I. Beginn der Vorhofssystole,
II. „ „ Vorhofsdiastole,
III. „ „ Ventrikelsystole,
IV. „ „ Ventrikeldiastole,
V. „ „ Entleerungszeit des Ventrikels.

Fig. VI. Curve des mit Pelotte versehenen Fühlhebels.

Fig. VII—XII. Intercurrente Contractionen des Ventrikels, hervorgerufen durch unipolare Reizung der Herzspitze während der Diastole.

Fig. XIII—XVI. Intercurrente Contractionen des Ventrikels, hervorgerufen durch unipolare Reizung des Atriums während der Diastole desselben.

Digitized by Google

Fig. XVII. Diastolischer Stillstand des Ventrikels ohne vorhergehende Extracontraction in Folge Reizung der im Septum atriorum gelegenen Hemmungsapparate im Momente des Einsetzens der Vorhofsdiastole.

Fig. XVIII. Fühlhebelcurve eines muscarinisirten Herzens. — Die ersten drei Pulse ohne Reizung, die letzten vier mit Reizung des Ventrikels während der Systole desselben.

Fig. XIX und XX. Fühlhebelcurve eines muscarinisirten Herzens, Extracontraction und Pause zeigend.

Fig. XXI—XXIII zeigen die stärkere Dehnung des Ventrikels während des durch Extracontraction des Ventrikels hervorgerufenen diastolischen Stillstandes. Der Fühlhebel war mit Pelotte versehen.

Fig. XXIV. Dasselbe am blutleeren ausgeschnittenen Herzen.

Digitized by Google

Stoffwechselversuche an einem Mädchen im Alter von 1 Jahr und 2 Monaten.

Von

Dr. W. Camerer,

Urach.

Von der zweiten Hälfte des ersten Lebensjahres bis gegen Ende des zweiten Lebensjahres ist es sehr schwierig, wenn nicht unmöglich, den Urin und Koth von Kindern zu sammeln. Das Mädchen, welches ich zu meinen Versuchen benützte, meldete bei Tag sowohl als auch bei Nacht das Bedürfniss zu den Entleerungen rechtzeitig an und konnte dazu gebracht werden, Harn und Koth getrennt zu entleeren. Nur ausnahmsweise war einer Kothentleerung etwas Urin beigemischt, welcher dann sogleich abgegossen, gemessen, aber zu den Urinanalysen nicht benützt wurde; doch wurde seine Menge zur Berechnung der 24stündigen Menge an Urinbestandtheilen in Betracht gezogen. Einige Monate später war das Kind nicht mehr so pünktlich und hätte zu Versuchen nicht mehr dienen können. Da dasselbe hier nicht seinen dauernden Wohnsitz hat und die Versuche für die Mutter und Grossmutter des Kindes, bei welch letzterer es auf Besuch war, sehr viel Geschäft brachten, musste ich mich auf vier Versuchstage beschränken. Das Kind ist geboren am 24. Januar 1890, Versuchstage waren 16., 17., 18., 19. März 1891. Sein Gewicht war am zweiten Versuchstage 10,330 kg, am vierten Versuchstag 10,300 kg; im Mittel also 10,315 kg, Morgens nüchtern und ohne Kleider. Seine Länge betrug 75,5 cm. Das Kind konnte sehr gut gehen, ziemlich viel reden. Es ist nicht gesäugt worden, sondern wurde mit Kuhmilch, frühzeitig unter Beigabe eines Kindermehles, ernährt. In den letzten Monaten bestand seine Nahrung aus Kuhmilch, einem Brei aus solcher und einem Zwiebackmehl,

Digitized by Google

Wasser- oder Fleischbrühsuppen. Ich suchte natürlich die gewohnte Kost während der Versuchstage möglichst festzuhalten und gestaltete sich die Ernährung wie folgt:

I. Nahrung.

Die mittlere 24stündige Menge betrug:

Morgens	7½ Uhr:	Brei aus Zwiebackmehl und Kuhmilch	253,5 g,
Vormitt.	10 „	Kuhmilch	167,0 „
Mittags	12 „	Suppe (einmal dazu 1 Ei = 40 g., 10 g Weck, 1 g Salz)	351,7 »
Nachmitt.	4 „	Kuhmilch	149,0 „
Abends	7 „	Suppe (einmal dafür Zwiebackbrei) .	348,8 „
In der Zwischenzeit zwischen den Hauptmahlzeiten:		Geschälter Apfel . . .	82,5 „
		Süsses Gebäck	29,5 „
		Gesammtzufuhr	1382,0 g.

Um die Zusammensetzung der Nahrung zu berechnen oder wenigstens zu schätzen, stehen folgende Data zu Gebot:

Das Zwiebackmehl enthielt nach Angabe mehrerer Analytiker (auf der Etiquette abgedruckt) durchschnittlich:

Wasser	Eiweiss	Kohlehydrat	Salze
9,0	10,4	79,6	0,6

Für hiesige Milch nehme ich theils auf Grund eigener Analysen, theils durch Schätzung nach König im Mittel an:

Wasser	Eiweiss	Fett	Kohlehydr.	Salze
87,2	3,2	3,4	5,5	0,7

Für hiesige Aepfel des Winters 1890/91 habe ich einen Wassergehalt von 86,5 % ermittelt, die Bestandtheile der Trockensubstanz schätze ich nach König und komme zu folgender Zusammensetzung:

Wasser	Eiweiss	Kohlehydr.	Pektinstoffe	Asche	Holzfaser, Kerne
86,5	0,4	8,0	2,5	0,2	2,4

Für Weck auf demselben Wege — Ermittlung der Trockensubstanz und Schätzung nach König —:

Wasser	Eiweiss	Fett	Kohlehydr.	Asche
27,4	11,0	0,3	60,3	1,0

Reis und Gries sowie Ei wurden nach König geschätzt.

Digitized by Google

Die Zubereitung der Speisen geschah wie folgt: 1. Tag: 35 g Zwiebackmehl, 150 ccm Milch und Wasser geben 343 g Brei (unmittelbar vor dem Essen und lau gewogen); 2. Tag: 30 g Zwieback, 130 g Milch, Wasser gaben 225 g Brei; 3. Tag: 30 g Zwieback, 130 g Milch, Wasser gaben 267 g Brei; 4. Tag: 30 g Zwieback, 130 g Milch, Wasser gaben 264 g Brei. Eine Trockenbestimmung des Zwiebackbreies vom dritten Tag gab 14,913 % Fixa.

Nach der Berechnung aus den oben angegebenen Zahlen hätte der Brei 16,5 % Fixa enthalten sollen. Die geringe Differenz kommt für die Berechnung der 24stündigen Menge an Nahrungsstoffen gar nicht in Betracht. Ferner Suppen. Griessuppe: 45 g Ei, 70 g Griesmehl mit Fleischbrühe gab 878 g Suppe. Bei einer zweiten Griessuppe lieferten 39 g Ei, 85 g Gries und Fleischbrühe 943 g Suppe. Reissuppe: 85 g Reis, Fleischbrühe lieferten 870 g fertige Suppe. Nach der Berechnung sollte die Suppe 9,2 % Fixa enthalten; eine Trockenbestimmung gab den sehr gut stimmenden Werth 9,581 %. Brotsuppe: 91 g Weck, 43 g Ei, Fleischbrühe gibt 810 g Suppe. Süsses Gebäck: 95 g Ei, 125 g Zucker, 150 g Mehl gibt 322 g Brötchen. Darnach nahm das Kind (die Mittel aus den vier Versuchstagen) in 24 Stunden folgende Mengen von Nahrungsbestandtheilen zu sich:

Wasser			Eiweiss			Fett			Kohlehydrate		
Mittel	Min.	Max.	Mittel	Min.	Max.	Mittel	Min.	Max.	Mittel	Min.	Max.
1191	970	1389	31,0	25,0	38,6	21,4	17,3	27,2	126	118	133

Die mittlere Menge sämmtlicher Fixa der Tabelle beträgt 178,4 g, hiezu 11,2 g Salze und 1191 g Wasser macht 1380,6 g, also beinahe die oben angegebenen 1382 g. Nach den Angaben Rubners über Wärmeerzeugung durch die Nahrungsbestandtheile und unter Berücksichtigung der Kothanalysen (siehe unten) kann angenommen werden, dass das Kind ungefähr 790 Wärmeeinheiten in 24 Stunden erzeugt hat. Seine Körperoberfläche ist nach den Angaben Vierordts zu 55,5 qdcm zu berechnen, es kommen also auf den Quadratmeter und 24 Stunden 1409 Wärmeeinheiten. Früher habe ich aus den Versuchen mit meinen Kindern für die Zeit vom 2. bis 6. Jahre auf einen Quadratmeter und 24 Stunden

Digitized by Google

1480 Wärmeeinheiten ermittelt, eine nicht sehr viel abweichende Zahl; meine Muttermilchkinder im 2. bis 6. Monat hatten 1200 bis 1300 Wärmeeinheiten auf den Quadratmeter, der ruhende Erwachsene hat nach Rubner 1190.

II. Ausscheidungen.

Am ersten Tage wurden 25 g Koth auf einmal, am zweiten 105 g auf dreimal, am dritten 31 g auf einmal und am vierten 179 g auf dreimal entleert. Der Koth enthielt zwischen 11 % und 20 % Fixa, die 24stündige Kothmenge im Mittel aller Versuchstage betrug 85 g mit 12,49 g Trockensubstanz = 14,1 %. Die Kothfixa enthielten im Mittel von zwei gut stimmenden Analysen 5,65 % N, dies gibt auf den 24stündigen mittleren Koth berechnet 0,71 g N. Da aber beim Trocknen des Kothes nicht unerhebliche Mengen Stickstoff entweichen und zwar, wie ich früher ermittelt habe, gegen 10 %, so dürfte die Ausscheidung an N durch den Koth in 24 Stunden gegen 0,8 g betragen haben. Im Soxhlet-Apparat behandelt lieferten die Kothfixa ebenfalls im Mittel zweier Analysen 15,9 % Aetherextract. Nachdem die extrahirten Kothfixa mit Salzsäure angesäuert waren, lieferten sie bei nochmaliger Behandlung 1 % Aetherextract (auf die ursprüngliche Menge Kothfixa berechnet). Dies macht auf den mittleren 24stündigen Koth berechnet eine Ausscheidung von 2 g Aetherextract. Da ich den Koth nicht abgegrenzt hatte, kann keine genaue Berechnung der Ausnützung vorgenommen werden, doch wird man bei einem Kinde dieses Alters, mit häufigen Kothentleerungen und bei einer viertägigen Periode, auch nicht weit fehlgehen, wenn man den 24stündigen Durchschnittskoth als Ausnützungskoth betrachtet. Danach kommen auf 100 Nahrungsfixa 7 Kothfixa, auf 100 zugeführten N der Nahrung 16 N im Koth, auf 100 Fett der Nahrung 10 Aetherextract im Koth.

Die Ausnützung wäre also ziemlich ungünstig. Bei früheren Untersuchungen (z. B. diese Zeitschrift Jahrgang 1880 und 1882) mit etwas älteren Kindern habe ich bessere Resultate erzielt. Nicht ganz zweckmässig war aber auch die Art der Ernährung. Die Nahrung war zu reich an Kohlehydraten und zu arm an Fett. Ich habe aus meinen früheren Versuchen berechnet, dass im Alter von

Digitized by Google

zwei Jahren von 100 erzeugten Wärmeeinheiten 21 vom Eiweiss, 37 vom Fett und 42 von den Kohlehydraten der verzehrten Nahrung abstammen; hier kommen 15 vom Eiweiss, 24 vom Fett und 61 von den Kohlehydraten. Das Versuchskind hätte sich meines Erachtens bei einer 24stündigen Zufuhr von ca. 1250 g guter Kuhmilch und ca. 50 g Mehlstoffen, in Form von Suppen, wie die oben erwähnten, und etwas Weissbrod zum Nagen dargereicht, besser befunden.

Die 24stündigen Urinmengen betrugen 804 ccm sp. Gew. 1010; 895 ccm sp. Gew. 1009; 642 ccm sp. Gew. 1010; 674 ccm sp. Gew. 1014; im Mittel 754 ccm.

Es kommt auf 1000 g zugeführtes Wasser 633 cm Urin; für Kinder ist dieses wenig, für den Erwachsenen wird gewöhnlich angegeben 603 auf 1000. — Der Urin des ersten und zweiten Tages, sowie der des dritten und vierten Tages wurden vereinigt und jede Portion für sich analysirt. Es wurde gemacht 1) eine Bestimmung des Gesammt-N; 2) eine Bestimmung des Hüfner-N; 3) eine Bestimmung der Harnsäure nach drei Methoden: a) Es wurde die Harnsäure nach Salkowski-Ludwig dargestellt. Da sie aber nach dieser Methode nie ganz rein erhalten wird, habe ich sie nicht gewogen, sondern ihren N bestimmt und daraus durch Multiplication mit 3 die Harnsäure berechnet; ich nenne diese Harnsäure wie in früheren Publikationen der Kürze halber b-Harnsäure. b) Der Silberniederschlag nach Salkowski-Ludwig wurde mit Natronkalk verbrannt, der erhaltene N mit 3 multiplicirt = a-Harnsäure. c) Das Silber des oben erwähnten Niederschlages wurde nach Haycraft ermittelt und daraus die Harnsäure berechnet (man nimmt an, dass auf ein Atom Silber ein Molekül Harnsäure komme) = Harnsäure nach Haycraft. — Ich bemerke noch zur folgenden Tabelle, dass man unter N-Rest die Differenz zwischen Gesammt-N und N nach Hüfner zu verstehen hat.

(Tabelle auf Seite 232.)

Bei früheren Versuchen mit Kindern von zwei bis fünf Jahren war auf 100 Harnstoff gekommen 2,15 b-Harnsäure und 2,40 a-Harnsäure, also fast genau dieselben Werthe wie diesesmal. Bei älteren Kindern und vollends bei Erwachsenen ist der Urin ver-

Digitized by Google

	Absolute Werthe								
	Urinmenge	in Gramm				in Milligramm			
		Gesammt-N	Hüfner-N	N-Rest	Harnstoff nach Hüfner	b-Harnsäure	a-Harnsäure	Harnsäure nach Haycraft	N der Xanth. körper
Urin vom 1. und 2. Tag	850	3,475	3,153	0,322	6,755	160,8	171,3	173,6	3,5
Urin vom 3. und 4. Tag	660	4,070	3,655	0,415	7,883	149,5	164,9	166,0	3,1
Mittel aller 4 Tage . .	755	3,772	3,404	0,368	7,284	155,1	168,1	169,8	3,3

	Verhältnisszahlen					
	auf 100 Gesammt-N kommmt				auf 100 Harnstoff kommt	
	N-Rest	N der a-Harnsäure	N der b-Harnsäure	N der Xanthinkörper	a-Harnsäure	b-Harnsäure
1. und 2. Tag .	9,3	1,65	1,54	0,10	2,54	2,38
3. und 4. Tag .	10,2	1,35	1,22	0,08	2,11	1,91
Mittel aller Tage	9,8	1,49	1,37	0,09	2,31	2,13

hältnissmässig reicher an Harnsäure; ebenso bei ausschliesslich mit Frauenmilch genährten Säuglingen (d. Zeitschr. Bd. 27 S. 153 u. ff.). Der relative N-Rest, im viertägigen Mittel 9,8, unterscheidet sich kaum von dem allgemeinen Mittel, welches ich aus zahlreichen Versuchen bekanntlich zu 10,5 bestimmt habe. — 3,77 Gesammt-N im Urin und 0,8 N im Koth, zusammen also 4,57 N, wurden im Mittel der vier Tage ausgeschieden. Berechnet man, wie gewöhnlich und auch von König geschieht, Eiweisssubstanz aus N dadurch, dass man letzteren mit 6,25 multiplizirt, so ist 4,57 N = 28,56 Eiweisssubstanz. Aus den Nahrungsmitteln war eine Zufuhr von 31,0 g Eiweiss berechnet worden.

Digitized by Google

Entgegnung auf ein Referat, betreffend Harnsäurebestimmung und die Differenz zwischen Gesammtstickstoff und Hüfner-Stickstoff.

Von

Dr. W. Camerer.

In dem Jahresberichte von Salkowski und Munk für physiologische Chemie 1891, ist meine in dieser Zeitschrift erschienene Abhandlung „Gesammtstickstoff, Harnstoff, Harnsäure und Xanthinkörper im menschlichen Urin“ besprochen. Eine Stelle des Referats habe ich zu bekämpfen, eine andere zu berichtigen.

I. Es ist in demselben gesagt: „Zu einer Vorstellung über die Quantität der Xanthinkörper gelangt Camerer auf folgendem Wege. Es wird im Harn die Harnsäure nach dem Silberverfahren bestimmt (meine Bemerkung: nach modificirtem Ludwig'schen Verfahren) und in einer andern Partie der N-Gehalt des Silberniederschlags ermittelt. Dieser Werth ist stets etwas höher, wie der aus der Harnsäure berechnete N; die Differenz betrachtet Camerer als N der Xanthinkörper. (Referent kann diese Annahme nicht als richtig anerkennen. Der Silberniederschlag hält auch nach dem sorgfältigsten Auswaschen, bis das Waschwasser fast absolut ammonfrei ist, nicht unbeträchtlich Ammoniak fest, welches sich in der Mutterlauge und dem Waschwasser leicht nachweisen lässt. Das Plus an N in dem Silberniederschlag ist also grösstentheils auf Ammoniak zu beziehen und nicht auf Xanthinkörper. Refer.)“.

Die Mutterlauge und das Waschwasser, in welchem sich nach Angabe des Referenten Ammoniak leicht nachweisen lässt, ist natürlich die Mutterlauge, welche zurückbleibt, nachdem die Harnsäure auf das Filter gebracht ist und das Waschwasser, mit welchem das mit Harnsäure beladene Filter gewaschen wurde. Bei meinen

Digitized by Google

Versuchen betrug Mutterlauge und Waschwasser immer 50 ccm; sie enthalten bekanntlich freie Salzsäure, etwas Harnsäure, Xanthinkörper, nach Angabe des Referenten Ammoniak also Chlorammon, und viel Chlornatrium, da ja der Silberniederschlag vor seiner Ansäurung mit Schwefelnatrium behandelt wurde. Davon ist zu unterscheiden das Waschwasser, mit welchem der Silberniederschlag gewaschen wurde, von welchem oben gesagt ist, dass der Silberniederschlag noch Ammoniak fest halte, auch wenn dieses letztere Waschwasser fast absolut ammonfrei sei. Da der Ausdruck „fast absolut ammonfrei" etwas vag ist, will ich hier berichten, dass ich noch 3—4 mal (je mit ca. 20 ccm Wasser) gewaschen habe, wenn das Waschwasser noch eben erkennbare Ammoniakreaction gezeigt hatte und dann noch einmal auf Ammoniak untersuchte. Ergab sich alsdann nicht die geringste Reaction auf Ammoniak (und Kochsalz) mehr, so war das Auswaschen beendigt. Zur Reaction auf Kochsalz benützte ich verdünnte Lösung von salpetersaurem Silber, zur Reaction auf Ammoniak eine alkoholische Lösung von Phenacetolin, welches noch Ammoniakreaction gibt in einer Flüssigkeit, die auf 100 ccm 2 mgr NH_3 enthält, nicht mehr bei einem Gehalt von 1 mgr NH_3 auf 100 ccm Lösung. — Die fraglichen Lösungen wurden durch Verdünnen starker Ammoniaklösung mit destillirtem Wasser dargestellt. Aber ich muss dem Referenten darin Recht geben, dass ein noch so sorgfältiges Auswaschen keine absolute Garantie dafür bietet, dass auch der Silberniederschlag ammoniakfrei ist. Ebensowenig aber beweist das Vorhandensein von Ammoniak im ersterwähnten Waschwasser und der Mutterlauge, dass der Niederschlag ammoniakhaltig war, wie der Referent irrthümlicherweise annimmt. Der Silberniederschlag wird ja, nachdem er ausgewaschen ist, mit Schwefelnatriumlösung zersetzt; es wird die alkalische Lösung der Harnsäure und Xanthinkörper gekocht, muss erkalten und es bleibt die Lösung im Ganzen wohl ½ Stunde alkalisch. Alsdann wird erst vom Schwefelsilber abfiltrirt und das Filtrat durch Salzsäure zur sauern Reaction gebracht. Arbeitet man nicht rasch, so erleidet man Verlust an Harnsäure durch deren Zersetzung in alkalischer Lösung (v. Schröder in der Widmungsschrift zu Ludwigs 70. Geburtstage), also ist der

Digitized by Google

Gedanke sehr naheliegend, dass auch in dieser halben Stunde etwas Ammoniak entsteht, sei es aus Harnsäure, (was unwahrscheinlich, weil dies durch ein Harnsäuredefizit sich verrathen würde) sei es aus Xanthinkörpern.

Der Referent scheint anzunehmen, dass sich in der Mutterlauge nicht unbeträchtliche Mengen Ammoniak befinden. Damit verhält es sich nun folgendermaassen: Ein Urin enthielt in 100 ccm 9,01 mg N von dem Silberniederschlag stammend, 7,22 mg N von der Harnsäure nach Ludwig stammend. Die beträchtliche Differenz von 1,79 mg N stammt nach meiner Auffassung von den Xanthinkörpern, nach der des Referenten hauptsächlich vom Ammoniak, welches im Silberniederschlag zurückgehalten wurde und schliesslich in Mutterlauge und Waschwasser enthalten war. Wenn man diese (stark saure) Mutterlauge wieder im Wasserbad einengt, kann man sie im Hüfner-Apparat der Bromlauge aussetzen und wird den N des Ammoniaks erhalten. Ich hätte von 1,34 mg[1]), in Form von Ammoniak vorhanden, unter den obwaltenden Umständen ($t = 20^0$, $b = 724$) 1,234 ccm N erhalten sollen, erhielt aber nur eine kleine Gasblase, welche ich zu 0,2 ccm schätzte. Die „nicht unbeträchtliche Menge“ schrumpft also jedenfalls zu $^1/_6$ des vorhandenen N ein, vorausgesetzt, dass die Xanthinkörper unter Einwirkung der Lauge keinen N entwickeln, worüber mir nichts bekannt ist.

Allerdings kann man daraus, dass sich in der Mutterlauge und dem Waschwasser wenig oder kein Ammoniak befand, nicht schliessen, dass der Silberniederschlag ammoniakfrei gewesen sei, denn das Ammoniak könnte durch Kochen der alkalischen Lösung ausgetrieben worden sein. — Ein weiterer Versuch derart, welchen ich nicht näher beschreiben will, verlief ganz ähnlich. Ich habe beide Versuche schon längst angestellt, habe sie aber bisher nicht veröffentlicht, weil sie doch nicht vollkommen beweiskräftig sind und weil ich auf den Einwand des Referenten und seine Art der Begründung in der That nicht gefasst war. Denn gegen denselben sprechen

1) Das Gefäss des Hüfnerapparates war mit so viel Mutterlauge und Waschwasser beschickt, als 75 ccm Urin entsprach, was hinwiederum 1,34 mg N entspricht, da auf 100 ccm 1,79 mg N vorhanden waren.

Digitized by Google

noch ganz andere und, wie mir scheinen will, durchschlagende Gründe, auf welche er nicht eingeht.

1) Wenn man eine Lösung von chemisch reiner Harnsäure in Wasser anfertigt, das etwas Aetznatron, dazu Kochsalz und das secundäre phosphorsaure Natron enthält — die Urinbestandtheile in Verhältnissen wie bei verdünntem Urin, also namentlich 25 bis 50 mg Harnsäure auf 100 ccm der Lösung —, so erhält man durch die von mir modificirte Methode von Ludwig, durch die Bestimmung des N im Silberniederschlag und durch die Methode der Silbertitrirung von Haycraft übereinstimmende Resultate und zwar ganz genau die in der Lösung vorhandene Harnsäuremenge. Dieser Versuch beweist evident, dass in dem hier entstehenden Silberniederschlag kein Ammoniak zurückgehalten wird, und es wird dadurch höchst unwahrscheinlich, dass solches im Silberniederschlag des Urins geschehe.

2) Arbeitet man mit (verdünntem) Urin und berechnet die Harnsäure wie gewöhnlich derart, dass man den nach modificirtem Ludwig erhaltenen N und den aus dem Silberniederschlag erhaltenen N mit 3 multiplicirt, für das durch Titriren bestimmte Silber aber mit Haycraft annimmt, dass ein Molekül Harnsäure auf ein Atom Silber komme, so erhält man einen relativ kleinen Harnsäurewerth nach Ludwig — er sei wie früher von mir b-Harnsäure genannt —, einen erheblich grössern aus dem N des Silberniederschlags — er sei a-Harnsäure genannt —, die nach Haycraft ermittelte Harnsäure aber beträgt noch etwas mehr als die a-Harnsäure. Meine Mittelzahlen aus 18 Urinen sind: b-Harnsäure = 22 mg, a-Harnsäure = 26 mg, Harnsäure nach Haycraft = 27 mg, alles in 100 ccm Urin. Dies lässt sich chemisch wohl begründen, wenn man annimmt, dass mitgefällte Xanthinkörper das Plus für die a-Harnsäure sowohl als für den Versuch nach Haycraft verursacht haben (siehe meine Ausführung im 28. Band d. Zeitschr. S. 89); aber wie will der Referent diesen Befund erklären? Man kann doch nicht annehmen, dass alsdann, wenn der Silberniederschlag (in seinem Sinn gesprochen) die Eigenschaft erhält, Ammoniak festzuhalten, gleichzeitig auch aus irgend einem unbekannten Grund mehr Silber gefällt werde, und zwar

Digitized by Google

gerade um so viel mehr, dass die nach Haycraft und aus dem N des Silberniederschlags berechneten Harnsäuremengen fast gleich gross werden.

3) Es hat sich ergeben, dass die Differenz zwischen b-Harnsäure einerseits, a-Harnsäure und Harnsäure nach Haycraft andrerseits im Fieberurin sehr gross ist, ferner, dass diese Differenz bei Gesunden durch passende Wahl der Nahrungsmittel innerhalb weiter Grenzen willkürlich gross oder klein gemacht werden kann. Nach der Auffassung des Referenten müsste der Silberniederschlag durch das Fieber und durch geeignete Ernährung die Eigenschaft bekommen, viel mehr Ammoniak als gewöhnlich zurückzuhalten, gleichzeitig müsste aber auch mehr Silber gefällt werden und letzteres merkwürdiger Weise wieder in dem Verhältniss, dass die a-Harnsäure und die Harnsäure nach Haycraft beinahe gleich gross werden.

Allerdings muss dem Urin nach meiner Auffassung mehr an Xanthinkörpern, oder genauer gesagt, mehr an durch Silber fällbaren Substanzen (ausser Harnsäure) zugeschrieben werden, als bisher geschah. Aber ich habe im Mittel von vierzig 24stündigen Urinen (worunter auch Kinderurine) gefunden, dass mein Durchschnittsurin 586 mg Harnsäure und ca. 87 mg Xanthinkörper enthielt. Da gegenwärtig sieben Xanthinkörper bekannt sind, wären durchschnittlich nur 12 mg von einem derselben in 24 Stunden auszuscheiden, also keine übermässig grosse Menge.

II. Es heisst in dem Referate: „Weiter weist Camerer ausführlich nach, dass er sowie Schlink (meine Bemerkung: der Mann heisst Schleich, jetzt Augenarzt in Stuttgart) und Jacoby schon lange vor Pflüger und seinen Schülern ausgesprochen hat, dass eine ansehnliche Quantität des N im Harn nicht als Harnstoff, sondern in Form anderer Nhaltiger Substanzen enthalten sei. Camerer gibt diesen Rest, nachdem ein statistisches Material von 457 24stündigen Urinen, herrührend von 32 Personen, zur Verfügung steht, zu 10,6 % des Gesammt-N an, Pflüger gibt den Rest zu 14,4 % des Gesammt-N an“.

Es sollte, um Missverständnisse zu vermeiden, in dem Referate doch erwähnt sein, dass in Pflügers Rest (mit 14,4 %) der N

Digitized by Google

aller Substanzen, ausgenommen Harnstoff, enthalten ist; in meinem Rest (mit 10,6 %) aber der N der Substanzen ausgenommen Harnstoff und Ammoniak. — Es liefert nämlich sowohl die Methode von Hüfner als die Methode von Bunsen, modificirt von Pflüger, gleichzeitig den N des Harnstoffs und Ammoniaks. Pflüger hat nun jedesmal den Ammoniak durch einen besonderen Versuch (nach der Methode von Schlösing) ermittelt, ich aber nicht; der 24stündige Ammoniak-N beträgt rund 4 % des Gesammt-N und unter Berücksichtigung dieser Umstände stimmen die Angaben von Pflüger und mir vollständig überein.

Schleich und Jacoby haben als junge, in Fragen der Urinchemie zunächst ganz unerfahrene Leute unter directer Leitung Hüfners gearbeitet. Nach meiner Auffassung muss die fragliche Entdeckung nicht ihnen, sondern vielmehr Hüfner zugeschrieben werden. Ich selbst will und kann nur das Verdienst beanspruchen, durch meine Versuche das oben erwähnte statistische Material beigebracht und damit die schon gemachte Entdeckung auf eine breitere Basis gestellt und mit einigen Einzelheiten bereichert zu haben.

Digitized by Google

Versuche über die Methode der Harnstoffbestimmung nach Hüfner.

Von

Dr. W. Camerer.

1. Es ist nicht unwichtig zu wissen, ob man die nach Hüfners Vorschrift dargestellte Lauge nur einmal oder aber zweimal verwenden darf. Trifft das Letztere zu, so spart man erheblich an Geld und Zeit, abgesehen davon, dass die Herstellung der Lauge ein unangenehmes Geschäft ist. Neuere Versuche gaben mir folgende Resultate:

Harnstoffgehalt in 100 ccm Urin		Differenz	Bemerkungen
mit frischer Lauge	mit einmal gebrauchter Lauge		
0,693	0,685	— 0,008	Die Lauge wurde sofort nach dem ersten Gebrauch wieder verwendet
0,770	0,763	— 0,007	Die Lauge wurde nach 24stündigem Stehen im Dunkeln wieder verwendet
1,316	1,332	+ 0,016	Die Lauge wurde nach 24stündigem Stehen im Dunkeln wieder verwendet
2,589	2,567	— 0,022	Die Lauge wurde nach 24stündigem Stehen im Dunkeln wieder verwendet
2,421	2,463	+ 0,042	Die Lauge wurde nach 24stündigem Stehen im Dunkeln wieder verwendet
0,943	0,955	+ 0,012	Nicht genau bekannt, wie lange die Lauge nach erstem Gebrauch stand, unter 24 Stunden
Summen 8,732	8,765	—	
Mittel 1,455	1,461	+ 0,006	

Die Differenz der Mittel beträgt nur + 0,006 = 0,4 % des mit frischer Lauge gefundenen Werthes, die Fehler schwanken unregelmässig zwischen + und —; die Procentdifferenzen der einzelnen Versuchspaare erreichen nie 2 %, um welche Grösse Versuche nach

Digitized by Google

Hüfner überhaupt von einander abweichen dürfen. Folgende Tabelle enthält ältere Versuche, bei denen nicht genau notirt ist, wie lange die gebrauchte Lauge bis zu ihrer Wiederverwendung stand, über 24 Stunden war dies jedoch nie der Fall. Es ist hier nicht der Gehalt an Harnstoff, sondern an Stickstoff (auf 100 ccm Urin) berechnet, daher die niederen Werthe.

	Frische Lauge	Einmal gebrauchte Lauge	Differenz
	0,319	0,313	— 0,006
	0,302	0,303	+ 0,001
	0,309	0,313	+ 0,004
	0,300	0,304	+ 0,004
	0,325	0,324	— 0,001
	0,315	0,315	0
	0,347	0,342	— 0,005
	0,329	0,331	+ 0,002
Summen	2,546	2,545	—
Mittel	0,3182	0,3181	— 0,0001

Demnach kann die Lauge auch zu den feinsten Versuchen unbedenklich zweimal verwendet werden [1]).

2. Aufdeckung einer Fehlerquelle. In Folge einer Fehlanalyse, welche zunächst unerklärbar war, machte ich folgenden Versuch: Der Apparat wurde, um ihn zu trocknen, mit Alkohol und sodann mit Aether geschwenkt, hierauf, bei entferntem Hahn, abwärts gerichtet 5 Minuten in die Sonne gestellt (Temperatur im Schatten 21,5°), sodann einmal mit einer Lösung reinen Harnstoffes geschwenkt, endlich wurde definitiv mit derselben Harnstofflösung gefüllt und der Versuch gemacht, die Lauge wirkte 15 Minuten ein, wie gewöhnlich. Im Auffangrohr war gebrauchte Lauge. Unmittelbar nachdem das Rohr vom Apparat abgenommen und in gebrauchte Lauge als Sperrflüssigkeit gebracht war, las ich 15,8 ccm Gas ab, nach einer Stunde 14,8 ccm, wieder zwei Stunden später 14,3.

1) Einmal war eine, einmal gebrauchte, Lauge zwei Wochen stehen geblieben im Dunkeln bei einer Temperatur von ca. 5°. Ich erhielt bei einem Versuch mit dieser Lauge einen Procentgehalt von 0,454 Harnstoff für Urin; derselbe Urin mit frischer Lauge untersucht, lieferte 0,459 % Harnstoff. Der Unterschied beider Versuche liegt innerhalb der Grenze der zufälligen Fehler.

Digitized by Google

14 Stunden nach Beginn des Versuchs war das Volumen 13,8 ccm geworden. Die Temperatur war von 21,5 auf 20,0 gesunken, der Barometerstand gleich geblieben. Aus dem Volumen 13,8 ccm hatte ich einen Harnstoffgehalt von 0,661 auf 100 Lösung zu berechnen, durch einen Versuch ohne Einfluss des Aethers war derselbe zu 0,648 gefunden worden, also immer noch ein Plus von 2 % für den Aetherversuch.

Man wird allerdings bei Hüfner-Versuch selten in die Lage kommen, mit Alkohol und Aether zu trocknen, da meist so grosse Mengen Urin zu Gebot stehen, dass man den Apparat genügend mit solchem ausschwenken kann; sollte man einmal in die Lage kommen, den Apparat in der gedachten Art zu trocknen, so wird man nach dem Mitgetheilten vorsichtig sein. Die grossen Differenzen zwischen mehrfachen Hüfner-Versuchen mit demselben Urin, oder derselben Harnstofflösung, welche von einzelnen Autoren angegeben werden, mögen zum Theil ihre Erklärung durch meine Beobachtung finden.

3. Versuche mit künstlichem Urin. Es wurde eine Lösung hergestellt, welche in 59 ccm enthielt: 0,3858 Harnstoff, 0,0150 Harnsäure, 0,0195 Kreatin, 0,0280 NH_4Cl. Auf 100 ccm umgerechnet:

Harnstoff	0,6539	=	0,3052 Harnstoff N
NH_4Cl	0,0475	=	0,0119 N des Ammonsalzes
Harnsäure	0,0254	=	0,0084 Harnsäure N
Kreatin	0,0330	=	0,0110 Kreatin N
	Gesammt-N		0,3365.

Harnstoff N und N des Ammonsalzes = 0,3171.

Der Hüfner-Versuch wurde mit zwei verschiedenen Apparaten angestellt. Der erste lieferte 0,314 % N, der zweite 0,320 N, im Mittel beider Versuche 0,317 N nach der Formel von Hüfner berechnet. Man erhielt also den N von Harnstoff und Ammonsalz fast genau, die Differenz zwischen dem Gesammt-N und dem durch den Hüfner-Versuch gefundenen N betrug 0,0195, oder 6 % (wenn der Gesammt-N = 100 gesetzt wird).

Der Harnstoff war auf seine Reinheit dadurch geprüft worden, dass eine Harnstofflösung angefertigt wurde, welche 0,6725 Harnstoff in 100 ccm Lösung enthielt. Ich fand durch zwei Hüfner-

Digitized by Google

Versuche 0,668 % und 0,680 % Harnstoff, im Mittel 0,674 % Harnstoff. NH_4Cl wurden durch Glühen mit Natronkalk controlirt; 0,0622 g verbrannt lieferten 0,0159 N = 0,0614 NH_4Cl. Harnsäure und Kreatin waren von früher als zuverlässig bekannt.

Ein weiterer Versuch derart ergab folgende Resultate: 100 ccm Lösung enthielten

0,2757 Harnstoff-N
0,0132 Ammon-N
0,0225 N von 0,0220 Harnsäure und 0,0474 Kreatin

zus. 0,3114 N

gefunden wurde durch den Hüfner-Versuch 0,3020 % N; Differenz = 0,0094 = 3 % des Gesammt-N.

Eine weitere Lösung enthielt in 100 ccm:

0,3296 Harnstoff-N
0,0050 Ammon-N
0,0181 N von 0,0189 Harnsäure und 0,0369 Kreatin

zus. 0,3527 % N

gefunden wurde durch den Hüfner-Versuch 0,3420 % N Differenz = 0,0107 = 3 % des Gesammt-N.

Endlich enthielt eine Lösung in 100 ccm:

0,3048 Harnstoff-N
0,0082 Ammon-N
0,0199 N von 0,0217 Harnsäure und 0,0396 Kreatin

zus. 0,3329 N

gefunden wurde durch den Hüfner-Versuch 0,3290 % N; Differenz = 0,0039 = 1 % des Gesammt-N. Ich erhielt also im Mittel der vier Versuche 3 % Deficit, Gesammt-N = 100 gesetzt; wozu ich bemerke, dass die Schwankungen der einzelnen Versuche um den Mittelwerth (von 1 % bis 6 %) klein genug sind, um durch zufällige Versuchsfehler erklärt werden zu können.

Bei wirklichem Urin beträgt die Procentdifferenz 10,5 %, Gesammt-N = 100 gesetzt, und man ist zunächst überrascht, dieselbe bei dem künstlichen Urin so viel kleiner zu finden. Zur Erklärung mögen aber folgende Erfahrungen dienen: bei Lösungen von reinem Harnstoff sowohl, als bei meinem künstlichen Urin geschieht die

Digitized by Google

Gasentwicklung so schnell, dass sie schon nach 5 Minuten, vollends aber nach 15 Minuten vollendet ist. Abgesehen von der unmittelbaren Beobachtung der Auffangrohre, welche bei zahlreichen Versuchen hierüber keinen Zweifel liess, habe ich einmal folgenden Versuch angestellt: Eine Harnstofflösung lieferte bei 1/4 stündiger Einwirkung der Lauge 0,6467 % Harnstoff; bei einem zweiten unter sonst ganz gleichen Umständen (dieselbe Lauge, derselbe Apparat etc.) angestellten Versuch mit einstündiger Einwirkung der Lauge erhielt ich 0,6430 % Harnstoff.

Ganz anders bei natürlichem Urin. Hier ist die Gasentwicklung von Anfang an kleinblasiger, es besteht Neigung zur Schaumbildung im Auffangrohr und man hat den Eindruck, dass das Gas sich in einer klebrigen Flüssigkeit in die Höhe arbeite. Auch nach Verfluss von 15 Minuten ist die Gasentwicklung noch nicht beendigt, geschweige denn schon nach 5 Minuten. Man erhalte z. B. nach 15 Minuten 15 ccm Gas, so wird man nach 1 Stunde etwa 15,3 ccm, nach 14 Stunden gar 15,4 bis 15,5 ccm haben. Wenn der Urin auch nur eine Spur Eiweis enthält, ist die Schaumbildung im Auffangrohr, die Langsamkeit des Aufsteigens der Gasblasen und die lange Dauer der Gasentwicklung erheblich gesteigert, derart, dass man bei einiger Uebung im Anstellen der Versuche den geringsten Eiweissgehalt sofort entdeckt. Zieht man also in Betracht, dass bei künstlichem Urin nach einer Laugewirkung von 5 Minuten, jedenfalls aber von 15 Minuten, die Gasentwicklung beendet ist, bei natürlichem Urin aber nach einer Einwirkung von 15 Minuten noch etwa 3 % Gas entbunden werden können (wenn die gesammte Gasmenge gegen 15 ccm beträgt), und dass dies ohne Zweifel von einer gewissen Klebrigkeit des Urins herrührt, so kann man annehmen, dass auch der künstliche Urin in 15 Minuten etwa 3 % Gas weniger geliefert hätte, wenn er so klebrig wäre wie der natürliche Urin. Alsdann aber wäre für künstlichen Urin die Differenz zwischen Gesammt-N und Hüfner-N nicht = 3 %, sondern etwa = 6 % geworden, Gesammt-N = 100 gesetzt, eine viel plausiblere Zahl.

100 ccm des künstlichen Urins mussten enthalten (im Mittel aus allen 4 Urinen) 0,3134 N vom Harnstoff und Ammonsalz herstammend, dazu noch 22,0 mg Harnsäure und 39,2 mg Kreatin.

Digitized by Google

Durch den Hüfner-Versuch erhielt ich 0,325 % N, also um 11,6 mg mehr als obige 0,3134. Selbstverständlich stammt der Ueberschuss von der Harnsäure und dem Kreatin. Nach Hüfner und Falk erhält man von Harnsäure, aber erst nach sehr langer Einwirkung der Bromlauge, 47,5 % ihres N; nach Hüfner und Esbach vom Kreatin ca. 66 % seines N durch Einwirkung der Bromlauge (siehe Huppert, Harnanalyse). Ueber die Wirkung der Bromlauge auf so verdünnte Lösungen von Harnsäure und Kreatin, wie sie im natürlichen Urin vorkommen, habe ich folgende Versuche angestellt. Der Hüfner-Apparat fasste 8,081 ccm (war also für Analysen von Harnstofflösungen nicht recht geeignet, weil für solche der Apparat nicht über 5 ccm messen soll!). Mit einer zu diesem Versuche bereiteten Harnsäurelösung beschickt, enthielt er 4,73 mg Harnsäure. 1—2 Minuten nach Oeffnung des Hahnes begann eine langsame Gasentwicklung, nach 15 Minuten war eine kleine Gasblase im Auffangrohr, welche zu 0,2 ccm geschätzt wurde, sie vermehrte sich nach 45 Minuten auf 0,3 ccm und betrug nach 1 Stunde immer noch 0,3 ccm. Die Wände des Auffangrohres waren mit zahlreichen hängen gebliebenen Gasblasen besetzt. Nachdem das Rohr vom Apparat entfernt war, gelang es durch häufiges Schütteln und einstündiges Zuwarten, eine Gasblase von 0,6 ccm zu sammeln. Als Sperrflüssigkeit hatte hier und beim nächsten Versuch gebrauchte Lauge gedient. Ich bekam also schliesslich von 1 mg Harnsäure 0,14 mg N oder ca. 43 % des gesammten in der Harnsäure enthaltenen N, bei nur ¼ stündiger Einwirkung der Lauge hätte ich aber erheblich weniger, etwa 0,10 N von 1 mg Harnsäure, erhalten. Anders beim Kreatin. Der Apparat enthielt, mit Kreatinlösung beschickt, 6,06 mg Kreatin. Unmittelbar nach Oeffnung des Hahns war eine Gasentwicklung nicht zu erkennen, nach ½ Minute etwa entwickelte sich dasselbe stürmisch in grossen Blasen, nach 5 Minuten waren 1,25 ccm angesammelt, womit es sein Bewenden hatte. An den Wänden des Auffangrohres war nichts hängen geblieben. Demnach erhielt ich schon nach 5 Minuten von 1 mg Kreatin 0,21 mg N = 66 % des gesammten im Kreatin enthaltenen N.

Die 39,2 mg Kreatin meines mittleren künstlichen Urins mussten also 8,23 mg N liefern, die 22 mg Harnsäure etwa 2,2 mg N, zu-

Digitized by Google

sammen 10,43, was mit dem oben erwähnten Ueberschuss von 11,6 mg genügend stimmt. Ob die kleine Differenz von Versuchsfehlern herrührt, oder ob die Harnsäure doch etwas mehr N geliefert hat, als ich geschätzt habe, kann nicht entschieden werden; ist auch ziemlich gleichgültig. Wichtig dagegen ist, dass von künstlichem Urin durch den Hüfner-Versuch etwa 11 mg N mehr erhalten wurden, als dem von Harnstoff und Ammoniak herrührenden N entspricht oder 3,6 %, den letztern N = 100 gesetzt. Dies scheint nicht mit der auch von mir vertheidigten Behauptung zu stimmen, dass der Hüfner-Versuch den N des Harnstoffes und Ammoniaks bei Urin genau gebe. Aber man erinnere sich daran, dass meine künstlichen Urine, trotz ihres Harnsäuregehaltes, schon nach 5 Minuten, vollends nach einer Viertelstunde, unter Einwirkung der Lauge kein Gas mehr entwickelten. Der natürliche Urin aber entwickelt nach einer Viertelstunde noch namhafte Mengen Gas, nämlich bis 0,5 ccm, wenn die Gesammtgasmenge (wie bei mir gewöhnlich) gegen 15 ccm beträgt, also reichlich 3 % der Gesammtgasmenge. Es findet demnach bei natürlichem Urin zwischen dem Minus an Gas, welches dadurch entsteht, dass man den Versuch schon nach einer Viertelstunde unterbricht und dem Plus an Gas, welches von andern Körpern als Harnstoff und Ammoniak herstammt, ein erwünschter Ausgleich statt.

Ich möchte übrigens bei dieser Gelegenheit noch einmal darauf hinweisen, dass die übergrosse Genauigkeit, welche man heutzutage von Harnstoffanalysen verlangt, oder für solche zu erreichen meint, für praktische Arbeiten auf dem Gebiete der Physiologie sehr selten erforderlich ist. Stoffwechselversuche sind meist mit grössern und nicht zu umgehenden Fehlern behaftet, als dass eine Unsicherheit der Harnstoffanalyse um 2 bis 3 % in Betracht käme. Bei derjenigen Frage in der Urinchemie, bei welcher in der That sehr grosse Anforderungen an die analytischen Methoden gestellt wurden, nämlich bei der Ermittlung der Differenz zwischen Gesammt-N und Harnstoff-N hat sich gerade die Methode von Hüfner bewährt. Die mit derselben erhaltenen Resultate konnten durch alle andern meist höchst complicirten Versuchsmethoden lediglich bestätigt werden.

Digitized by Google

4. Versuche mit gezuckerter Harnstofflösung und mit gezuckertem Urin.

Eine Harnstofflösung enthielt 0,329 % Harnstoff-N. Nach einem Zusatz von 0,1 % Traubenzucker erhielt ich 0,332 % N; nach einem Zusatz von 0,2 % Traubenzucker 0,333 % N; nach einem Zusatz von 0,18 % arabischen Gummi 0,337 %. Obwohl das Plus bei den gezuckerten Harnstofflösungen so gering ist, dass es ganz in den Rahmen zufälliger Versuchsfehler fällt, wird man dasselbe doch beachten müssen, da ein Plus bei jedem Versuch eintrat.

Für Urin gebe ich folgende kleine Tabelle:

Zuckergehalt der gezuckerten Urine	Harnstoffgehalt im		Differenz	% Differenz ungezuckerter Urin = 100
	gezuckerten Urin	ungezuckerten Urin		
1 %	2,334	2,299	0,035	+ 1,2 %
0,66 %	0,975	0,950	0,025	+ 2,6 %
0,55 %	1,749	1,737	0,012	+ 0,7 %
0,3 %	1,207	1,170	0,037	+ 3,4 %
0,3 %	0,743	0,743	0	0
Mittel von 0,3 %	0,975	0,956	0,019	+ 2,0 %
0,2 %	1,665	1,648	0,017	+ 1,1 %
0,2 %	2,437	2,421	0,016	+ 0,7 %
0,2 %	1,813	1,813	0	0
Mittel von 0,2 %	1,972	1,962	0,010	+ 0,5 %
0,1 %	1,503	1,487	0,016	+ 1,1 %

Die Fehlergrenze der Hüfner-Versuche ist im Allgemeinen 2 %, das Plus an Harnstoff, welches durch so schwache Zuckerung herbeigeführt wird, klein, und es ist daher die Abhängigkeit der Harnstoffvermehrung von der Grösse des Zuckergehaltes in der Tabelle nicht sichtbar; dazu sind meine Versuche nicht zahlreich genug. Bei den bekannten Versuchen von Jacobj (Fresenius, Zeitschrift für analytische Chemie 1885) betrug der Zuckergehalt des Urins 1 % bis 6 %, die Vermehrung des Harnstoffes 2 bis 3,4 % und es stieg dieselbe nachweislich mit dem Zuckergehalt des Urins.

Digitized by Google

Ein Beitrag zur Resorption durch die Blutgefässe.

Von

Dr. **Leon Asher**,

Assistenzarzt an der Ohrenklinik.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Heidelberg.)

Die Vorstellung, dass die Bildung der Lymphe eine Function des Blutdruckes sei, hat schon seit den Arbeiten von Paschutin und Emminghaus an Wahrscheinlichkeit verloren. Zahlreiche spätere Arbeiten führten zu dem gleichen Ergebniss. Eine Vermehrung der Lymphbildung durch Erhöhung des Blutdruckes liess sich im Allgemeinen nicht nachweisen. Nur die Blutdrucksteigerung durch venöse Stauung führte regelmässig zu einem Anwachsen des Lymphstromes. Dem durch negative Ergebnisse herbeigeführten langjährigen Verzicht auf eine klare Vorstellung über die Lymphbildung sucht Heidenhain durch eine neue, auf zahlreiche und glänzende Versuche sich berufende Theorie ein Ende zu machen. Er fasst die Bildung der Lymphe als eine Art Absonderung durch die Zellen der Blutcapillarwände auf, vornehmlich gestützt auf drei Reihen von Thatsachen: 1. dass die Höhe des Blutdruckes und die Stärke der Lymphbildung durchaus nicht im gleichen Sinne sich ändern, 2. dass einige Körper eine specifische Wirkung verursachen, 3. dass der Uebertritt von Salzen aus dem Blute in die Lymphe nicht den einfachen Gesetzen der Diffusion gehorcht.

Ehe man mit einiger Sicherheit Schlüsse über den Ursprung der Lymphe machen darf, hat man aber jedenfalls darüber Rechenschaft abzulegen, ob das Quellgebiet der Lymphe, die man aus den grösseren Lymphstämmen gewinnt, genau feststellbar ist und ob nicht Zu- oder Abflusswege vorhanden sind, die den Lymphstrom so verändern, dass die ursprüngliche Beschaffenheit am Entstehungs-

Digitized by Google

orte nicht mehr erkennbar ist. Der Beantwortung drängen sich demnach zwei Fragen zuvörderst auf: 1. ob der Antheil, den das Blut, die Gewebsstoffe und die etwaigen in den ersten Lymphspalten sich vollziehenden chemischen Umsetzungen an der Zusammensetzung der Lymphe nehmen, einzeln feststellbar sind, und 2. ob nicht das Blut sich an der Fortführung eines Theiles der im Quellgebiet der Lymphe vorhandenen Stoffe betheiligt.

Nachfolgende Experimente versuchen einen Beitrag zur Lösung der letzteren Frage zu bringen. Von Heidenhain wird das Nichtstattfinden einer Aufsaugung durch die Blutgefässe im normalen Zustande zum Ausgangspunkt einiger Folgerungen von grundsätzlicher Bedeutung genommen. Er geht dabei von der Voraussetzung aus, dass für einen Uebertritt von Stoffen aus der Lymphe in das Blut sowohl die mechanischen Bedingungen der Druckdifferenz als auch die chemischen Unterschiede für einen lebhaften Diffusionsstrom fehlen. Folgerichtig will er auch den älteren Versuchen von Magendie, Kürschner, Segalus und anderen keinen entscheidenden Werth beigemessen wissen, da dieselben mit Stoffen angestellt wurden, die einen qualitativen Unterschied zu beiden Seiten der Gefässwand bedingten. Insofern die angewandten Stoffe derartige Gifte waren, dass sie, wie z. B. das Strychnin, selbst in minimalen Dosen tiefgreifende Veränderungen zur Folge haben, wird das Bedenken gerechtfertigt sein, daraufhin Schlüsse über physiologische Zellthätigkeit zu ziehen. Dass aber ganz allgemein das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein eines qualitativen Unterschiedes keine hinreichende Bedingung für den Stoffaustausch im Gewebe darstellt, wird nach Mittheilung meiner Ergebnisse zu erörtern sein.

Das bemerkenswerthe Ergebniss von Heidenhain, dass Stoffe wie Zucker, Na Cl, Na J u. a., desgleichen Pepton[1]) (rect. Albumosen) kurze Zeit nach Injection in das Blut in der Lymphe in einem weit höheren Procentverhältnisse als im Blute aufgefunden werden, demnach also sowohl im Körper vorkommende als nicht vorkommende Stoffe in gleicher Weise den einfachen Gesetzen der Diffusion sich

1) Starling, Bericht des II. internat. Physiologencongress. Centralblatt für Physiol. Bd. 6 S. 395.

Digitized by Google

nicht fügen, forderte dazu auf, die Frage der Aufsaugung von einem neuen Gesichtspunkte aus zu beantworten. Es wurde versucht, zu erfahren, wie verhält sich ein derartiger Körper, wenn er direct in das Gewebe eingebracht wird?

Als besonders zweckmässig zu diesem Behufe empfahl sich das NaJ. Es ist in verdünnten Lösungen vollständig indifferent und es lässt sich im Blute bei Vorhandensein von minimalen Mengen leicht nachweisen. Um das J im Blute nachzuweisen, wurden die Eiweisskörper mit 96% Alkohol gefüllt, der Alkohol vom Niederschlag mit der Saugpumpe abfiltrirt und verdampft, der Rückstand mit wenig heissem Wasser aufgenommen und in der wässerigen Lösung nach Zusatz von Salpetersäure und stark verdünnter Natronnitritlösung das J entweder durch Stärkelösung (1:100) oder wenige Stärkekörnchen erkannt.

Zunächst wurden die Versuche an der unteren Extremität vom Kaninchen oder Hunde angestellt. Die grösste Sorgfalt wurde darauf verwendet, die Salzlösung in das Gewebe einzubringen, ohne dass ein directer Eintritt in ein Blutgefäss stattfand. Zu diesem Zwecke wurde vor Beginn des Versuches eine kleine Oeffnung in der Haut angelegt. Dann wurde eine vorn abgestumpfte Kanüle einer Pravaz'schen Spritze vorsichtig im Unterhautzellgewebe vorgeschoben und liegen lassen. Nach Vollendung der weiter unten beschriebenen Operationen wurden dann sehr allmählich durchschnittlich 5—8 ccm der 0,5 bis 1%igen Salzlösung injicirt. Das Entstehen einer kleinen Beule kann als sicherer Anhaltspunkt für das Vermeiden der Injection in ein Gefässlumen gelten. Um aber auch den Einwand zu beseitigen, dass durch die Injection der Gewebsspannung ein den Capillardruck überwindender Werth ertheilt worden sei, wurde in der grossen Mehrzahl der Fälle ein anderes Verfahren benutzt. Wiederum wurde vor Beginn der Operation ein Schnitt durch die Haut gemacht, dann stumpf ein bis an einen Muskel reichender Gewebsspalt angelegt, die geringe Blutung gestillt und der Spalt durch Wundhaken ein wenig offen gehalten. Während des eigentlichen Versuches tropfte dann aus einer Bürette die Salzlösung in den Spalt; ein neuer Tropfen wurde immer erst zugelassen, wenn der vorhergehende verschwunden war. Auch hierbei wurden

Digitized by Google

5—8 ccm der NaJ-Lösung eingelassen. Die Injectionsstelle für die Salzlösung war stets der Unterschenkel.

Zunächst wurde, in Anlehnung an ältere Versuche, die gesammte untere Extremität, ausgenommen die art. und ven. cruralis, am Kaninchen amputirt. Anfangs wurde nur der femur mit der Knochenscheere durchschnitten, die Weichtheile aber mit der elastischen Schlinge umschnürt. Ausnahmslos liess sich im Blut und im Harn J nachweisen. Da die Möglichkeit vorhanden war, dass an der Unterbindungsstelle mechanisch ein Uebertritt des NaJ stattfand, wurde bei den nächsten Versuchen die Amputation regelrecht ausgeführt und die periphere Schnittfläche mit einer Kautschukmembran umhüllt. Auch hierbei konnte stets das J im Blute nachgewiesen werden.

Eine besondere Beachtung wurde dem etwaigen Einflusse von Seiten des nervus cruralis geschenkt. In der Mehrzahl der Fälle wurde derselbe erhalten und seine Unversehrtheit zum Schlusse des Versuches durch Reizung mit dem Inductionsapparate nachgewiesen. In mehreren Fällen wurde er mit durchschnitten. Der Uebertritt von NaJ in letzterem Falle in die Blutgefässe steht in Uebereinstimmung mit der Beobachtung von Archarow[1]), dass die Blutcapillaren aus den Lymphsäcken des Frosches auch ohne Betheiligung der Lymphherzen resorbiren, im Gegensatz zu einer früher ausgesprochenen Anschauung von Goltz. Hingegen beweisen die ersten Fälle, dass die Erhaltung des nervösen Einflusses (wenn auch nur eines theilweisen) die Capillarwände nicht vor dem Durchtritt des NaJ schützt.

Die folgende Art der Experimente versucht nun dem physiologischen Zustande näher zu kommen, als die vorher mitgetheilte Versuchsreihe ermöglichte. Auch hier wurde vor Beginn der Hauptoperationen eine Spalte im Gewebe angelegt, resp. einmal unter den beschriebenen Vorsichtsmaassregeln eine Canüle eingeführt. Die hierbei verwandten Thiere waren mittelgrosse Hunde, die, wie auch die Kaninchen, während der Versuchsdauer in Aethernarkose erhalten wurden. Die gestellte Aufgabe war, bei erhaltener Lymphströmung die etwaige Resorption durch die Blutgefässe zu ermitteln.

1) Du-Bois' Archiv 1887.

Digitized by Google

Es war daher nöthig, eine Extremität, an der sonst nichts geändert wurde, von einem künstlichen Blutstrom durchfliessen zu lassen, um nicht in der zu untersuchenden Vene Körperblut zu erhalten, das durch Vereinigung mit der Lymphe J besass. Es wurde in dieser Absicht zuerst die Aorta abdominalis vor ihrer Theilung unterbunden. In der Höhe der elften Rippe beginnend, wurde ein etwa 4 cm langer, links parallel der Wirbelsäule, einen Finger breit von derselben verlaufender Schnitt durch die Haut und Weichtheile gemacht. Ohne Verletzung des Peritoneums wurde unter Deckung des Fingers ein mit starkem Seidenfaden versehener, gebogener, stumpfer Haken um die Aorta möglichst weit oben gelegt und die Aorta unterbunden. Dann wurde die Art. und Ven. cruralis präparirt und Canülen in dieselben eingebunden. Das centrale Ende der Arterie blieb offen, um zu controlliren, dass von oben her nicht etwa ein collateraler Kreislauf sich herstellte. Die Arteriencanüle wurde mit einem einfachen, mit einem Manometer versehenen Druckapparat in Verbindung gesetzt. In zwei Fällen wurde Rindsblut, in einem Hundeblut durchgeleitet. Die Blutsorten wurden auf Körpertemperatur erwärmt. Das Venenblut wurde aufgefangen und in allen drei Fällen mit aller Schärfe in demselben J nachgewiesen. Die insgesammt eingeführte Menge betrug in jedem Fall 5 ccm der 1%igen Lösung. In den beiden ersten Fällen war nur eine kurze Zeit eine Durchströmung möglich, da eine Gerinnung in der Vena cruralis eintrat; im dritten Fall wurde zwei Stunden lang durchströmt. Dass in allen drei Fällen die Gefässwände sich lebenskräftig erhielten, ergab sich aus dem Wechsel der Ausflussgeschwindigkeit bei Aenderungen des Druckes. Bei Druckwerthen von 100—120 mm Hg war die Ausflussgeschwindigkeit nach einiger Zeit abnehmend; dieselbe stieg sofort bei Minderung des Druckes bis auf 70 mm Hg, um bei Erhöhung des Druckes jedesmal wieder abzusinken. Diese gelegentliche, schon mehrfach gemachte Beobachtung gestattet den für die Lymphbildung vielleicht nicht gleichgiltigen Rückschluss, dass nicht immer eine arterielle Blutdrucksteigerung eine reichlichere Blutzufuhr im Gefolge hat.

Die bisher mitgetheilten Versuche gestatten noch den Einwand, dass sich ein directer Eintritt von NaJ in irgend ein Blutgefäss

Digitized by Google

nicht mit absoluter Sicherheit ausschliessen lässt. Dem zu begegnen, wurden zwei Versuche angestellt, denen folgende Erwägung zu Grunde lag. Wird die Unterkieferspeicheldrüse des Hundes nur in Verbindung mit der zuführenden Arterie und der abführenden Vene belassen, im Uebrigen aber die Drüse isolirt, so steht für einen in den Drüsenausführungsgang vorsichtig eingebrachten Stoff, nach den vorliegenden anatomischen Erfahrungen, nur ein einziger Weg offen, nämlich durch die Lymphspalten in die Blutgefässe, vorausgesetzt, dass er resorbirt wird. Die Versuche wurden, in Anlehnung an die von Ludwig ausgebildete Methode, derart ausgeführt, dass zuerst eine Canüle in den Ausführungsgang der Unterkieferspeicheldrüse eingebunden wurde, hierauf die Chorda freigelegt und angeschlungen wurde, sodann die zuführende Arterie isolirt und zuletzt die Vena jugularis externa freigelegt, die beiden zur Drüse führenden Venenstämmchen aufgesucht, alle anderen unterhalb abgehenden Zweige, sowie oberhalb die Vene selbst unterbunden ward. Central von der Drüse fand dann die Einbindung einer Canüle in die Vena jugularis ext. statt, sodann die Isolirung der Drüse. In beiden Fällen wurden ganz allmählich 2 ccm einer 0,6 procentigen NaJ-Lösung in den Ausführungsgang injicirt. Kurz vor Beginn der Injection, sowie sofort nach Vollendung derselben wurde die Chorda durch den Inductionsstrom gereizt. Die Reizung geschah, um zu ermitteln, ob die Resorption auch stattfinden würde, wenn die specifische Thätigkeit der Drüse ausgelöst worden war. Hiermit verband sich der weitere, nicht unerwünschte Umstand, dass ein nach aussen wirkender Druck im Drüsenparenchym auftrat. In wenigen Minuten war bei dem lebhaften Blutstrom aus der Vene eine hinreichende Blutmenge zur Untersuchung gewonnen. Jedesmal war das J deutlich nachweisbar. Vor Unterbrechung des Versuches wurde noch eine grössere Quantität Carotidenblut aufgefangen. Das vollständige Fehlen von J in demselben bewies, dass die Isolirung der Drüse entsprechend den gestellten Anforderungen geglückt war.

Die mitgetheilten Versuche ergeben für das angewandte Salz unzweifelhaft, dass die Blutgefässe aus dem Gewebe resorbiren. Diese Thatsache ist um so bemerkenswerther, als unsere Untersuchung durch die Beobachtung veranlasst worden war, dass gewisse

Digitized by Google

krystalloide Stoffe bei ihrem Austritt aus dem Blute nicht den einfachen Diffusionsgesetzen gehorchen, vielmehr nach einiger Zeit in der Lymphe in viel höheren Concentrationsverhältnissen vorgefunden werden. Für das NaJ habe ich durch einen Versuch, weil es von Heidenhain für diesen speciellen Körper unterlassen war, die Gültigkeit dieser Thatsache gleichfalls bestätigt gefunden. Einem mittelgrossen Hunde wurde 0,5 g NaJ pro Kilogramm Körpergewicht in die Vena jugularis injicirt. Es erfolgte sodann die Entnahme von zwei Lymphproben aus dem ductus thoracicus und von zwei Blutproben. Die Analyse ergab folgendes, tabellarisch zusammengestellte Resultat:

		J in Procentgehalt
Injection	4 h 5	
Blutprobe I	4 h 15	0,193
Lymphe I	4 h 22	0,152
Blut II	6 h 45	0,039
Lymphe II	6 h 45	0,089

Die Nieren waren während des Versuches frei.

Zur Analyse und Bestimmung des Jods benutzte ich eine neue, von P. Jannasch und K. Aschoff beschriebene Methode zur directen Trennung von Chlor, Brom und Jod.[1]) Dieselbe bewährte sich, wie ich durch mehrere Versuche ermittelte, auch bei den complicirten Flüssigkeiten des thierischen Körpers. Nach der Enteiweissung durch Alkohol oder Trichloressigsäure wurde die zu untersuchende Flüssigkeit, die sich in einem dicht verschliessbaren Kolben befand, mit verdünnter Schwefelsäure und Natriumnitrit versetzt und das sich entwickelnde Jod durch einen Dampfstrom in zwei mit Natronlauge und Wasserstoffsuperoxyd gefüllte Vorlagen getrieben. Nach vollendeter Ueberführung des Jods wird der Vorlageninhalt mit Silbernitratlösung versetzt, mit Salpetersäure angesäuert und der Niederschlag, wenn er sich gut gesetzt hat, auf ein Asbestfilter gebracht, dort einige Stunden lang auf 200° erwärmt und schliesslich gewogen. Einzelheiten siehe im Original. Eine kleine Schwierigkeit entstand nur bei der sonst so vortrefflichen Enteiweissung durch Trichloressigsäure, indem bei der Frei-

1) Zeitschr. f. anorganische Chemie. Bd. 1, Heft 2, S. 144.

Digitized by Google

machung des Jods durch Schwefelsäure und Natriumnitrit gleichzeitig Chloroform überging. Dieser Umstand machte, nach Verjagung des Chloroforms, eine Wiederholung des Vorganges nothwendig.

(Herr Professor Jannasch hatte die Güte, mir durch seinen freundlichen Rath und die Ueberlassung reiner Reagentien fördernd zur Seite zu stehen.)

Die Thatsachen, dass einerseits die Blutgefässe aus dem Gewebe resorbiren, andererseits aus dem Blute selbst dann noch ausgeschieden werden, wenn die Concentration eines Stoffes in der aus den Lymphstämmen aufgefangenen Lymphe längst die des Blutes übersteigt, sind nicht leicht miteinander zu vereinbaren. Es könnte der Einwand erhoben werden, dass durch die Einbringung des NaJ immerhin ein für gewöhnlich nicht vorhandener chemischer Unterschied zwischen Gewebsflüssigkeit und Capillarinhalt gesetzt worden sei, der nothwendigerweise zur Diffusion führte. Dem ist aber zunächst entgegenzuhalten, dass der Austritt dieses Salzes sich nicht den einfachen Diffusionsgesetzen fügt und gerade dieses Verhalten mit für die Annahme eines besonderen Scheidevermögens der Capillarzellen in Anspruch genommen wurde. Diffusion in dem einen Fall anzunehmen, in dem anderen aber abzulehnen, würde nur unter Zuhilfenahme der Hypothese zulässig sein, dass erst der Eintritt in die Blutgefässe die specifische Thätigkeit der Capillarzellen erwecke. Ganz ablehnen lässt sich diese Hypothese allerdings nicht. Sodann aber erscheint der Grundsatz, dass chemische Differenzen zwischen Gewebsflüssigkeit und Blut Diffusion bedingen müssten, nicht mit einer ganzen Reihe von Thatsachen im Einklang zu stehen. So wird z. B. niemals in der Muskelfaser Natron gefunden, obwohl dieselbe von einer natronhaltigen Flüssigkeit umspült wird; niemals dringt in der Leber der in die Lymphspalten übergetretene Gallenfarbstoff direct in die Blutgefässe ein. Also chemische Differenzen und — doch keine Diffusion. Im Gegensatz hierzu lassen sich für das thatsächliche Resorptionsvermögen der Gefässe eine Anzahl von Erscheinungen anführen. Allgemein anerkannt ist die umfangreiche Resorptionsthätigkeit in dem grossen Capillargebiete der Verdauungsorgane. Für ein Lymphgebiet, das Kammerwasser, ist durch die

Digitized by Google

Untersuchungen Leber's mit aller Sicherheit nachgewiesen, dass sogar ausschliesslich die Venen resorbiren. Die bedeutsamen Beobachtungen von Tschiriew[1]), dass selbst die Erstickungslymphe keine von den reducirenden Substanzen enthält, die sich im Blute vorfinden, mit Nothwendigkeit aber theilweise ausserhalb desselben gebildet werden müssen, legen Zeugniss dafür ab, dass fortwährend aus den Gewebsspalten in die Blutgefässe aufgesaugt wird.

Um einen Ueberblick zu erhalten, welche Stoffe resorbirt werden und welche nicht, bedürfte es einer sehr grossen Anzahl von Einzeluntersuchungen; das erfordern schon die neueren Ergebnisse der Diffusionslehre, die uns Kunde über den wechselnden Einfluss der Wandbeschaffenheit der Durchgangsmembran, der Molecularstructur u. s. w. gegeben hat. Erst dann könnten wir uns eine Vorstellung über die Zusammensetzung der Gewebsflüssigkeit in den Anfängen des Lymphsystems machen. Dass wir eine solche nicht besitzen können, geht überzeugend aus der von Heidenhain aufgestellten Bilanz über das Stoffbedürfniss der Organe hervor, die sich nicht ziehen lässt, wenn Lymphe und Gewebsflüssigkeit identificirt wird. Der Antheil von Stoffen aus dem Gewebe an der Resorption und an der Fortführung durch die Lymphe ist gleicherweise nicht feststellbar. Mag auch die eigenthümliche Gleichartigkeit von Blutplasma und Lymphe auf einen engen Zusammenhang hinzuweisen scheinen, in Wahrheit harrt sie noch der befriedigenden Aufklärung.

Herrn Geheimen Rath Kühne, meinem hochverehrten Lehrer, sage ich auch an dieser Stelle meinen ehrerbietigen Dank für die stete Anregung und Unterweisung, die ich unter seiner Leitung genossen. Herrn Dr. Mays gebührt für seine liebenswürdige Hilfe bei den Operationen gleichfalls mein herzlicher Dank.

1) Berichte der sächs. Gesellsch. d. Wiss. Bd. 26.

Digitized by Google

Phlorhizin-Versuche am Carenz-Kaninchen.[1])

Ein Beitrag zur Lehre von der Entstehung von Trauben-Zucker im Organismus aus zerfallendem Eiweiss.

Von

Max Cremer und **Adolf Ritter.**

(Aus dem physiologischen Institut zu München.)

Vor etwa einem Jahre zeigten wir[2]), dass das Phlorhizin bei subcutaner Application bei Kaninchen und Huhn sich ungemein wirksam erweist.[3]) Wir bemerkten, dass bei der relativ genauen Kenntniss der Glykogenverhältnisse dieser Versuchsthiere gerade

---

1) Das Manuscript der vorliegenden Abhandlung war nahezu vollendet, als uns die neueste grosse Arbeit Minkowski's zu Gesichte kam. Wir glauben darauf hinweisen zu dürfen, dass unsere Anschauungen, die ja ihrerseits hinwiederum sich vielfach auch auf frühere Veröffentlichungen Minkowski's aufbauen, im Wesentlichen von dem einen von uns (Cremer) theils im Sommer 1892 (Sitzung der morphologischen Gesellschaft vom 14. Juni), theils am 7. Februar 1893 vorgetragen wurden. Ein knapper Auszug des letzteren Vortrags erschien in No. 14 der Münchener medicinischen Wochenschrift vom 4. April. Am 11. April gelangte die Arbeit Minkowski's zur Ausgabe. Hätte uns diese von Anfang an vorgelegen, so hätten wir uns unter Hinweis auf dieselbe vielfach kürzer fassen können; andererseits aber auch wären wir wohl veranlasst worden, einzelne Punkte stärker zu betonen. So begnügten wir uns mit einigen Fussnoten.

Wenn im Folgenden einfach Minkowski citirt ist, so möchten wir das auf die obige Abhandlung „Untersuchung über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pancreas" im 2. Heft des 31. Bandes des „Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie" beziehen.

2) Phlorhizin-Diabetes beim Huhn und Kaninchen. Zeitschr. für Biolog. Bd. 28 S. 459. Vergl. auch Sitzungsber. d. Ges. f. Morph. u. Physiol. zu München 1892. Sitzung vom 15. März.

3) Neuerdings bestätigt durch Zuntz: Ueber die Neubildung von Kohlehydraten im hungernden Organismus. Nach Versuchen von Stabsarzt Dr. Vogelius aus Fridericia. Verhandl. der physiol. Gesellsch. zu Berlin, 10. III. 93. S. 10. Sitzung vom 3. März 1893.

Digitized by Google

diese vielleicht geeignet sein dürften, nach zweierlei Richtung hin als Versuchsobjekte bei der Beantwortung gewisser physiologischer Fragen zu dienen. Einmal bestand die Aussicht, mit Hilfe des Phlorhizins über die Frage nach der Zuckermenge, die sich aus dem Eiweiss bilden kann, weiteren Aufschluss zu erhalten; sodann bemerkten wir, dass sich das Phlorhizin hierbei als sehr geeignetes Mittel erweisen dürfte zur Entscheidung der Frage nach Uebergang oder Nicht-Uebergang gewisser verfütterter Stoffe in Traubenzucker im Organismus.

Wir haben in der Zwischenzeit im Sinne der ersten Frage einige Experimente angestellt.

Wir wiesen schon damals auf die Bedeutung hin, welche die aus beiden Versuchen am Carenz-Kaninchen und Carenz-Huhn gewonnenen grossen Zuckerzahlen für die Frage nach der Entstehung des Traubenzuckers aus zerfallendem Eiweiss überhaupt haben. Durch den im Laufe dieser Abhandlung für das Kaninchen zu führenden Nachweis, dass das Phlorhizin bei subcutaner Application quantitativ oder doch nahezu quantitativ im Harn wieder erscheint, gewinnen diese Zahlen wegen ihrer auffälligen Grösse mit Recht ein erhöhtes Interesse. Bei den alten Versuchen haben wir den N unserer Versuchsthiere im Harne nicht ermittelt. Und doch ist gerade dessen Verhältniss zu den im Harn zu gleicher Zeit erscheinenden Zuckermengen das, was naturgemäss am meisten interessiert.[1]) Ausserdem war bei den oben erwähnten beiden Versuchen durchaus nicht klar, welchen Antheil das vorhandene Glykogen an den Zuckerausscheidungen besass. Um dies letztere möglichst ausschliessen zu können, erschien es geeignet, die Thiere lange Zeit gewissermassen unter constante Phlorhizinwirkungen zu stellen.[2])

Wir gaben also zwei Kaninchen, dem einen täglich 3 g, dem andern täglich 1 g Phlorhizin subcutan zur selben Zeit. Es durfte dann nach einigen Tagen angenommen werden, dass das Anfangs-Glykogen bei den Zuckerausscheidungen nicht mehr in Frage komme.

---

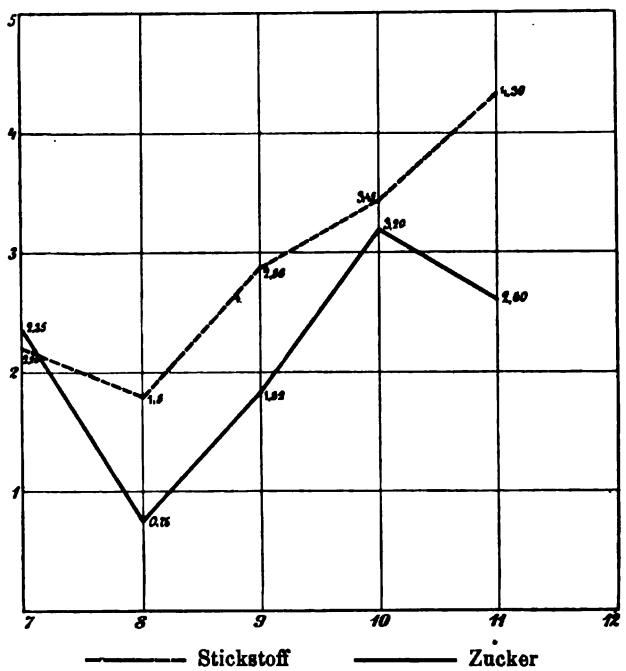
1) Vergl. Minkowski: an mehreren Stellen.

2) Zuntz (und Vogelius) erreichten durch Strychnin bei ihren Versuchen Anfangsglykogengehalt fast = 0, a. a. O.

Digitized by Google

Nachdem nämlich das Glykogen selbst eine kleine Grösse bei Carenz-Kaninchen ist, müssen die Schwankungen desselben vom einen zum andern Tag, namentlich wenn sich eine gewisse Constanz der Zuckerausscheidungen und des Eiweiss-Zerfalls eingestellt hat, durchaus als kleine Grössen höherer Ordnung betrachtet werden im Verhältniss zu den beobachteten Zuckermengen. Es sind die Thiere dann wenigstens zu Beginn des Versuchstages als in constantem geringem Glykogen-Gehalt befindlich anzusehen.

Phlorhizin-Versuch beim Carenz-Kaninchen I mit 3 g.



Solche Versuche der constanten täglichen Phlorhizin-Application unter gleichzeitiger genauer täglicher Verfolgung von Stickstoff und Zucker während längerer Zeit sind vor uns unseres Wissens überhaupt nicht gemacht worden.[1])

1) Am nächsten hierher gehört wohl Versuch V von Moritz und Prausnitz: Studien über den Phlorhizin-Diabetes. Zeitschr. f. Biol. Bd. 27 S. 114 und Versuch LXI v. Mering's: Ueber Diabetes mellitus II. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 16 S. 438, vergl. Minkowski S. 137. 138. 139.

Digitized by Google

Die Resultate unserer Versuche sind aus den abgebildeten Curven sowie aus den mitgetheilten einzelnen Details der Versuche ersichtlich.

Aus dem Versuchsprotokoll beim Carenz-Kaninchen I
mit täglich 3 g Phlorhizin.

26. IV. 92. Morgens 8 h 35. Männliches Kaninchen Gew. 3500 g auf Carenz gesetzt.

2. V. 10 h. Gew. 2760 g. Der Katheterismus wurde mit Metallkatheter (nach J. Brandl) versucht ohne Erfolg. Wahrscheinlich blieb eine kleine Menge Harn des vorhergehenden Tages noch in der Blase, und erklärt sich vielleicht theilweise daraus, dass der N vom 2/3 höher gefunden wurde als vom 3/4. An allen anderen Tagen gelang der Katheterismus um ca. 10 Uhr Morgens, und war glatte Abgrenzung möglich. Am 5. Mai urinirte das Thier in den Käfig. Im übrigen wurde der Harn lediglich mit dem Katheter gewonnen. Die N-Bestimmung geschah nach Schneider-Seegen. Am 6. Mai, dem 5. Versuchstage, war das Thier schon äusserst hinfällig; der Tod trat aber erst in der Nacht vom 7. bis 8. ein.

2./3. Mai N = 2,201 g
Zucker = 2,35 g
3./4. Mai N = 1,797 g
Zucker = 0,756 g
4./5. Mai N = 2,864 g
Zucker = 1,824 g
5./6. Mai N = 3,45 g
Zucker = 3,195 g
6./7. Mai N = 4,2735 g
Zucker = 2,615 g
7./8. Mai N = 1,9565 g

Zucker im verdünnten Harn nicht mehr nachzuweisen.

Das Phlorhizin wurde täglich nach 10 Uhr in der Dosis von 3 g aufgelöst unter Zusatz von 0,75 g Soda in circa 60 g Wasser mit einer 17 ccm fassenden Spritze an verschiedenen Stellen unter die Haut gespritzt.

Die Abscissen der Curve bedeuten die Carenztage, die Ordinaten die an denselben gefundenen N- und Zuckermengen, ebenso in Versuch II.

Bei zwei anderen Carenzkaninchen von 2,7 kg Gewicht, die am 7. Tage 3 g auf einmal bekamen, erhielten wir 3,9 resp. 1,0 g Zucker. Das letztere war ein sehr lebhaftes schwarzes männliches Kaninchen.

Aus dem Versuchsprotokoll beim Carenz-Kaninchen II
mit täglich 1 g Phlorhizin.

18. XI. 92. 11 h Vormittags wurde ein männliches Kaninchen vom Gewicht 2955 g auf Carenz gesetzt.

21. XI. 11 1/4 h Katheterismus mit Nelatonkatheter und Ausspülung beendet.

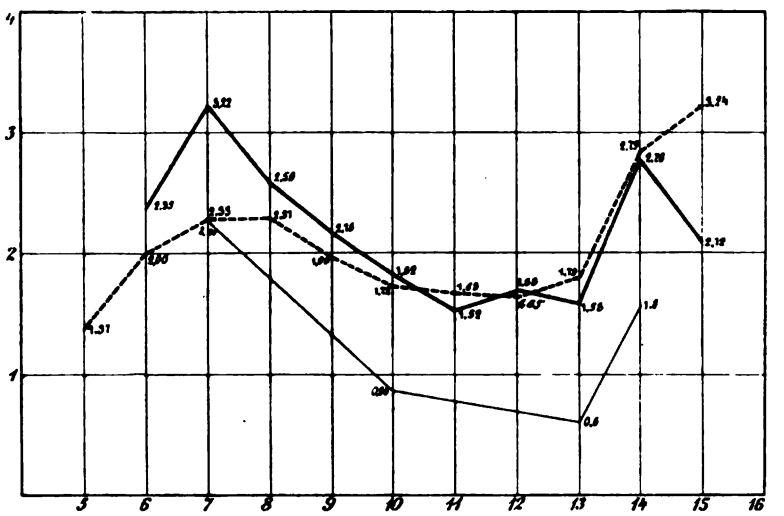
23. XI. 11 h 20. Katheterismus beendigt. Temp. 37° Gew. 2384 g.

Digitized by Google

Im weiteren Verlauf täglich um dieselbe Zeit Katheterismus und Ausspülung, dann 1 g Phlorhizin, 0,25 g Natron in 20 g Wasser subcutan.

24. XI. Temp. 40,1°, Abends 6 h 40,5°, Gew. 2307 g.
25. XI. Temp. 38,9°, Abends 39,5°, Gew. 2268 g.
26. XI. Temp. 39,4° g.
27. XI. Temp. 39,1, Abends 40,0, Gew. 2156 g.
28. XI. Temp. 38,5. Abends 40,0, Gew. 2109 g.
29. XI. Temp. 38,8, Abends 39,3, Gew. 2013 g.
30. XI. Temp. 38,6, Abends 39,2, Gew. 2013 g.

Phlorhizin-Versuch beim Kaninchen II mit 1 g.



——— Zucker - - - - Stickstoff ——— Zucker polarimetrisch nach Allihn.

An diesen Tagen wurde 7 Stunden (in unserer Eingangs erwähnten vorläufigen Mittheilung sind irrthümlich 6 Stunden angegeben) nach der Injection der Harn durch Ausspülung abgegrenzt und dieser Harn getrennt untersucht sowohl rücksichtlich N, als auch bezüglich Zucker, der allein in diesem Theilharn enthalten war.

1. XII. Temp. 38,3°, Abends 39,2°, Gew. 1950 g.
2. XII. Temp. 38,8°, Abends 39,3°, Gew. 1878 g.
3. XII. Temp. 37,7°, Gew. 1783 g.

An diesem Tage war das Thier 5 h 45 Abends vollständig collabirt. Temperatur 31,5°.

Das Thier wurde behufs Glykogenbestimmung getödtet. Der bei der Darstellung nach R. Külz aus Leber und Muskeln sich abscheidende minimale Niederschlag wurde nicht als Glykogen identificirt.

Während des ganzen Versuchs urinirte das Thier niemals in den Käfig, der Harn wurde ausschliesslich mit Katheter entnommen.

Digitized by Google

Carenztag	Täglich N	Zucker nach Allihn	Zucker polarimetrisch
4—5	1,37	—	—
6	2,0	2,35	
7	2,31	3,22	2,33
8	2,31	2,59	
9	1,99	2,18	
10	1,72	1,82	0,89
11	1,68	1,52	
12	1,65	1,68	
13	1,79	1,58	0,60
14	2,79	2,76	1,81
15	3,24	2,12	
16	0,44	0,41	

Wie man sieht, sind Zucker- und N-Curve bis etwa zu den letzten 1½ Lebenstagen[1]) der Thiere durchaus parallel. Bei Beginn der Curve ist die Zuckerausscheidung allerdings am grössten, um dann sehr rasch auf ein Minimum herabzusinken. Es ist hier offenbar die Einwirkung des Rest-Glykogens erkennbar, welches im ersten Versuch die hohe Ausscheidung des ersten Tages bedingt, am zweiten, wie es scheint, übercompensirt wurde durch die vehement ansteigende N-Ausscheidung, so dass hier das Maximum des Verhältnisses Stickstoff zu Zucker erst am zweiten Tage eintritt, wo der stärkere Eiweisszerfall erst voll in Geltung ist. Am dritten Tage erscheint in beiden Versuchen die Zuckerausscheidung nur noch abhängig von dem Eiweisszerfall; bemerkenswerth ist der fast der Abscissenachse parallele Verlauf der Curven des zweiten Versuchs während des sechsten bis achten Tages, an dem Phlorhizin eingespritzt wurde und der fast parallele Anstieg der Curven beider Versuche bei Beginn der prämortalen N-Steigerung im Harn. Diese prämortale N-Steigerung ist beim Kaninchen ein normaler Vorgang; sie dürfte sich fast ausnahmslos finden, kann bereits am ersten Tage der Carenz eintreten, sich aber auch erst am 17.—18. zeigen.[2])

1) Vergl. damit Minkowski S. 106.

2) M. Rubner, Ueber den Stoffverbauch im hungernden Pflanzenfresser. S. 221. Zeitschr. f. Biol. Bd. 17.

Digitized by Google

Wenn man den verschiedenen Erwägungen Raum gibt, ob nicht andere Quellen für den von uns gefundenen Zucker vorhanden sein können, als das zerfallende Eiweiss, so könnte man zunächst an den Darminhalt denken. Indessen kommt diese Möglichkeit hier doch nicht in Betracht.[1]) Fritz Voit fand bei einem Kaninchen nach 24stündigem Hungern nur im Blinddarm-Inhalt 0,149 g reducirender Substanz (möglicherweise Zucker).[2])

In Versuchen, die der eine von uns (Cremer) gemeinschaftlich mit Herrn Dr. Flaum ausführte resp. noch unter Händen hat, war bei einem Carenzkaninchen am 5. Tage der Carenz freier Traubenzucker (nach Allihn) im Darminhalt nicht mehr nachzuweisen. Der letztere wurde getrocknet und ein Theil mit der Menge Wasser und Salzsäure gekocht, die Sachsse für die Inversion der Stärke vorschreibt. Es trat eine geringe Menge reducirender Substanz auf, deren Identificirung mit Zucker indess nicht gelang. Aber auch als Stärke für den ganzen Darminhalt berechnet, käme ihre Menge für die in Rede stehenden Versuche ebensowenig wie der Anfangs-Glykogengehalt in Betracht. Dabei muss aber beachtet werden, dass so energische Invertirungen wie bei diesem Versuche im Kaninchendarm doch wohl nicht vorkommen und ja auch die Cellulose nicht vorher vom übrigen Darminhalt getrennt wurde.

Zuntz (a. a. O.) giebt an, dass, wenn man Kaninchen auch nur zwei Tage mit Milch füttere und dann 24 Stunden hungern lasse, der Darminhalt frei sei von Zucker und Zucker bildenden Kohlehydraten. Qualitativ dürfte sich derselbe aber nicht vom gewöhnlichen Inhalt in späteren Tagen der Carenz unterscheiden. Damit wäre dann das Kaninchen nach dieser Richtung hin überhaupt ein ganz einwandsfreies Versuchsthier.

Cellulose ist in dem Darminhalte übrigens stets vorhanden, indessen ist es fast ausgeschlossen, dass sie überhaupt irgendwie als Kohlehydrat dem Organismus dienlich wird. Man vergleiche dazu die Untersuchungen von H. Tappeiner[3]) über Sumpfgas-Gährung der Cellulose.

---

1) Vergl. auch Rubner, l. c. S. 217.

2) Carl Voit, Ueber Glykogenbildung etc. Zeitschr. f. Biologie 1892. Bd. 28. S. 253.

3) Zeitschr. f. Biologie Bd. 20 S. 52.

Digitized by Google

Es frägt sich, ob ausser zerfallendem Eiweiss noch andere Quellen für Traubenzucker im Organismus existiren. Pflüger, der etwa ein Jahr nach dem Bekanntwerden der von Meringschen Phlorhizin-Versuche in einer theoretischen Arbeit[1]) eine Erklärung für die Bildung des Zuckers aus zerfallendem Eiweiss versucht hat, will neuerdings in seinen Abhandlungen die Entstehung von Zucker aus Eiweiss, wenn auch wohl nicht leugnen, so doch als einen nur ausnahmsweise und jedenfalls in der Norm nur in beschränktem Masse stattfindenden Process betrachtet wissen. Er sagt über das Phlorhizin:

„Wenn[2]) .... bei Phloridzinvergiftung .... Zucker aus Eiweiss hervorzugehen scheint, so muss nach obigem unter gewöhnlichen Verhältnissen diese Verwendung des Eiweisses entweder ganz fehlen oder in nur geringem Masse sich geltend machen. Uebrigens haben wir jetzt auch die in den Knorpeln vielleicht in reicher Menge lagernden Vorräthe von Kohlehydraten in Rechnung zu ziehen, weil in dem Chondroïtin beziehungsweise dem Chondrosin nach Schmiedeberg[3]) mehrere substituirte Zuckermoleküle enthalten sind. — Es liegen ferner Anzeichen vor, dass auch in dem eigentlichen collagenen Gewebe Glykoside aufgestapelt sind."

Es meint also offenbar Pflüger, dass es vielleicht beim Phlorhizin-Diabetes zur Entstehung von Zucker aus Eiweiss kommt, dass aber möglicherweise dieser Zucker ganz oder theilweise vom Chondrosin bezw. dem collagenen Gewebe abgeleitet werden müsse.

Zunächst nun würde derjenige, der beim Phlorhizin-Diabetes eine in der Norm „ganz" fehlende Entstehung des Zuckers annähme, statt eines Räthsels unnöthiger Weise deren zwei zu erklären haben. Denn zwischen dem Auftreten der neuen Zuckerquelle und dem Uebertritt des Zuckers in den Harn besteht doch nicht ohne weiteres ein Causalnexus.[4])

1) Ueber die synthetischen Processe und die Bildungsart des Glykogens im thierischen Organismus. Pflüger's Arch. Bd. 42 S. 144 u. f.

2) Pflüger's Archiv. Bd. 51 S. 320.

3) Schmiedeberg, Ueber die chemische Zusammensetzung des Knorpels. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 28.

4) Weniger räthselhaft wäre die Annahme einer quantitativen Aenderung der qualitativ schon in der Norm vorhandenen Zuckerproduktion als Folge der Zuckerverluste im Harn. Siehe Minkowski S. 152 Anmerkung.

Digitized by Google

Sodann ist es mit der Umwandlung der dem Zucker nahestehenden Moleküle, also bezüglich des Chondrosins mit der Umwandlung der Glucuron-Säure und des Glucosamins in Traubenzucker, eine eigene Sache. Die Thatsächlichkeit dieses Vorganges im Thier ist bisher nicht bewiesen.[1]) Zwar hat Külz[2]) nach Verfütterung von Glucuron-Säure-Lacton positive Einwirkung auf die Glykogenbildung constatiren können. Man möge aber bedenken, dass positive Einwirkungen auf die Glykogenbildung, wie aus denselben Untersuchungen von Külz[3]) erhellt, auch nach Verfütterung z. B. von Harnstoff und durch Narkose[4]) auftreten. Sodann scheint uns die gegentheilige Ansicht, dass nicht der Traubenzucker im Organismus aus Glucuron-Säure hervorgehen könne, sondern umgekehrt, dass die Glucuron-Säure ein Derivat des Traubenzuckers, vielleicht auch des Eiweisses direct sei, die richtigere zu sein. Wir erinnern hier an die interessanten Erörterungen Emil Fischers und Oscar Pilotys[5]) über die Ursache der gepaarten Glucuron-Säure-Ausscheidung im Harn:

„Um die Entstehung der Glucuronsäure im Thierleibe zu erklären, gehen Schmiedeberg und Meyer von der Voraussetzung aus, dass sie ein Derivat des Traubenzuckers sei, und machen nun die Annahme, dass die letztere zunächst zu Glucuronsäure oxydirt und diese durch die Verbindung mit dem Campherol vor weiterer Verbrennung geschützt werde. Die früher nichts weniger als

1) Durch die epochalen Untersuchungen Emil Fischer's über den Aufbau der Zuckerarten und die Umwandlungen derselben und ihrer Derivaten in einander und durch die ganz neuerdings entdeckte Abbaumethode (A. Wohl, Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch. XXVI. S. 730 f.) dürfte es allerdings in wenigen Jahren leicht sein, stets einen oder mehrere Wege anzugeben, auf denen man von einem beliebigen einfachen Zucker und seinem Derivat zu einem beliebigen anderen in einer lückenlosen Reihe von Reactionen gelangen kann. Man muss sich aber wohl hüten, derartiges vorschnell auf den Organismus der höheren Tiere zu übertragen.

2) Marburger Festschrift Tabelle XVIII.

3) a. a. O. Tabelle XIV.

4) Nebelthau, Zur Glykogenbildung in der Leber. Zeitschr. f. Biol. Bd. 28 S. 138 u. f. Cremer, Fütterungsversuche mit Pentosen, Sitzungsbericht d. Ges. f. M. u. Phys. München 1893, 1. Heft, auch Münch. med. Wochenschr. No. 5 1893. S. 96. Zuntz a. a. O.

5) Reduction der Zuckersäure. Ber. d. deutsch. chem. Ges. XXIV. S. 524.

Digitized by Google

bewiesene Vermuthung, dass die Glucuronsäure ein Oxydationsproduct des Traubenzuckers sei, ist inzwischen durch ihre Verwandlung in Zuckersäure und noch mehr durch die vorliegende Synthese ausser Zweifel gestellt. Durch die letztere wissen wir aber weiter, dass die Glucuronsäure dieselbe Aldehydgruppe wie der Traubenzucker besitzt. Dass diese Aldehydgruppe bei der Oxydation unverändert bleiben soll, während die endständige Alkoholgruppe in Carboxyl übergeht, ist in hohem Grade unwahrscheinlich. Wir kommen dadurch zu dem Schlusse, dass beim Durchgang von Campher oder Chloral durch den Thierkörper zunächst eine Verbindung derselben oder ihrer Umwandlungsproducte mit Traubenzucker entsteht, in welcher die Aldehydgruppe des letzteren festgelegt und vor weiterer Oxydation geschützt ist, und dass dann diese Zwischenproducte durch weitere Oxydation in Camphergluc uron- und Urochloralsäure übergehen. Aehnlich würde auch die Bildung der Euxanthinsäure verlaufen."

Gesetzt nun auch, die Ansichten darüber können ja immerhin noch sehr getheilt sein, es sei bewiesen, dass aus dem Glucuronsäure- und Glucosamin-Complex, der in dem Chondrosin steckt, Traubenzucker im Organismus werden könne — wir betonen nochmals, es ist dies bisher absolut nicht bewiesen —, dann wäre noch nicht einzusehen, warum in unseren Versuchen, gesetzt endlich, der Vorgang käme quantitativ in Betracht, nicht in den ersten Tagen die grössere Menge Chondrosin in Form von Traubenzucker in den Harn übergegangen ist, sondern warum dieses stattfand, resp. erst wieder stattfand bei dem Eintreffen der prämortalen N-Steigerung. Und ganz dieselbe Erwägung spricht überhaupt direct gegen eine andere Zuckerquelle in diesem Versuch, als das zerfallende Eiweiss selbst.

Was nun die Menge des Zuckers aus dem Eiweiss angeht, so erscheint das Verhältniss des Tages-N zu Tages-Zucker klein im Hinblick auf die bei Phlorhizin- und Pankreas-Diabetes beobachteten Zahlen an Hunden[1]). Erwägt man aber, dass, wie aus unserem früheren Versuchen und auch aus dem in dieser Abhandlung mitgetheilten hervorgeht, die Wirkung des Phlorhizins eine rasch verfliegende ist, dass das Mittel schon in wenigen Stunden sich

Digitized by Google

grösstentheils im Harn befindet, so erscheinen die Mengen sofort unvergleichlich viel grösser. Wir haben an dem Tage des Minimums der Zuckerausscheidung beim zweiten Versuch, nachdem diese Zuckerausscheidung während dreier Tage ebenso wie die N-Ausscheidung nahezu constant war, den Harn nach den ersten sieben Stunden nach der Injection getrennt von dem Harn des Restes des Tages untersucht und haben constatiren können, dass die Zuckerausscheidung in diesen sieben Stunden bereits beendet war. Der auf diese sieben Stunden treffende Harn-Stickstoff verhielt sich zum ausgeschiedenen Zucker wie 1:2,9.

Es soll natürlich von uns nicht absolut behauptet werden, dass die auf sieben Stunden treffenden N- und Zuckermengen gerade aus dem zerfallenden Eiweiss dieser sieben Stunden stammen; es ist also möglich, dass ein gewisser Zufall bei diesen Zahlen irgendwie mitspielt; aber merkwürdig ist es immerhin, dass dieses Verhältniss das typische Verhältniss ist, welches v. Mering und Minkowski[1]) beim Pankreas-Diabetes des Hundes fanden. Dass das Kaninchen ein Pflanzenfresser, der Hund ein Fleischfresser, hier Phlorhizin-Diabetes, dort Pankreas-Diabetes, — es steht wenigstens der Annahme nicht entgegen, dass wir es hier mit dem typischen Minimum der Zuckerbildung aus dem Eiweiss unter sehr verschiedenen Stoffwechselverhältnissen zu thun haben. Es ist die Annahme ungemein verlockend, dies auch auf die gewöhnlichen Verhältnisse der Ernährung anzuwenden und dürfte die von uns gefundene Thatsache nur schwer in Einklang zu bringen sein mit Pflüger's[2]) Worten: „Da nun aber von . . . . . ., so ergibt sich, dass das Eiweiss, wenn es verbrennt, weder in Fett noch Zucker verwandelt wird.“

Man könnte aber denken, ein Theil des Zuckers stamme von dem Phlorhizin selbst, und namentlich wenn Mengen wie 3 g eingespritzt werden, könnte ja immerhin 1,14 g des gefundenen Zuckers durch Spaltung aus dem Phlorhizin entstanden sein. Auch wäre

1) S. die Litteratur bei Minkowski vergl. auch S. 148.

2) a. a. O. vergl. Minkowski S. 102, ferner Erwin Voit: Ueber die Fettbildung aus Eiweiss. Sitzungsber. d. Gesellsch. f. Morpholog. u. Physiolog. zu München 1892. S. auch Münch. med. Wochenschr. 1892, S. 460.

Digitized by Google

der Einwand möglich, dass der von uns nach Allihn bestimmte Zucker zum Theil auf Rechnung anderer reducirender Substanzen gesetzt werden müsse. Wir sind indessen in der Lage, zeigen zu können, dass dies für unsern Versuch nicht in Betracht kommt.

Hinsichtlich des Phlorhizins müssen wir den wichtigen Satz aussprechen, der zunächst in aller Strenge natürlich nur für das Kaninchen gilt, dass das Phlorhizin bei subcutaner Application quantitativ oder doch nahezu quantitativ im Harn wiedergefunden wird.

Unsere Bestimmungen des Phlorhizins, über deren Methode Näheres folgt, gaben bald einen etwas zu kleinen, gewöhnlich einen etwas zu hohen Werth im Verhältniss zur eingespritzten Menge. Die Differenzen sind aber für die Deutung der gefundenen Traubenzuckermengen absolut gleichgültig und dürften als vollständig in die Bestimmungsfehlergrenzen fallend betrachtet werden können.

Schon v. Mering[1]), Prausnitz und Moritz[2]) fanden das Phlorhizin im Harn. In Substanz dargestellt aus demselben wurde es zuerst von Külz und A. E. Wright[3]); nachgewiesen, dass dieses Verhältniss des Ueberganges unter Umständen ein quantitatives ist, wird es erst durch unsere Versuche.

Wir sind uns der Bedeutung dieser Sache für die Erforschung gewisser Stoffwechselfragen wohl bewusst. Wird es doch wahrscheinlich für die Folge gleichgültig sein, wieviel Phlorhizin man einem Thiere beibringt; man kann in jedem Falle, unbekümmert um eine dadurch erwachsende Correctur der Zuckerwerthe, diejenigen Mengen anwenden, welche die maximalsten Effecte geben, und welch bedeutende Dosen man z. B. Kaninchen zumuthen kann, wird noch aus im Folgenden mitgetheilten Versuchen hervorgehen.

Als wir uns um den Nachweis bemühten, dass die nach Allihn bestimmte reducirende Substanz wirklich Traubenzucker sei, wandten wir, abgesehen von der stets positiven Gährungsprobe auch das Mittel der Bestimmung durch die Polarisation an. Diese Bestimmungen wurden von einem von uns (Cr.) im Laboratorium der

1) a. a. O.

2) a. a. O.

3) Zur Kenntniss der Wirkungen des Phlorhizins resp. Phloretins. Bd. 27. Zeitschr. f. Biol. S. 192 u. f.

Digitized by Google

hiesigen landwirthschaftlichen Centralversuchsstation mit einem vorzüglichen Saccharimeter von Schmidt & Hänsch angestellt, dessen Theilung durch Multiplication mit 0,346 Winkelgrade für $a_{(d)}$ ergibt. Wir benützen die Gelegenheit, Herrn Professor Soxhlet für die gütigst ertheilte Erlaubniss zu diesen Untersuchungen und Herrn Dr. A. Scheibe für seine liebenswürdige Unterstützung bei denselben unsern herzlichsten Dank auszusprechen.

Bei diesen polarimetrischen Untersuchungen nun ergab sich, wie bei den früheren v. Mering's, eine Differenz zwischen Polarisation und Reduction, die aber in unserem Falle so bedeutend war, dass man kaum daran denken konnte, dieselbe etwa durch das Vorhandensein von β-Oxy-Buttersäure erklären zu wollen. Es wurde sehr bald klar, dass diese Differenz lediglich durch das Phlorhizin selbst bedingt war. Um eine constante Ordinatenhöhe verlief die polarimetrisch bestimmte Zuckercurve der Abscissenachse näher wie die durch Reduction gefundene.

Wir stellen die Zahlen für einen dieser Tage nochmals zusammen. Es wurde auch der Zucker mit Gewichtsverlust durch Gährung bestimmt. Die drei Zahlen ergeben folgende Werthe:

Zucker nach Allihn	3,2
Zucker polarimetrisch.	2,3
Zucker aus Gewichtsverlust bei der Gährung	3,1

Dass die linksdrehende Substanz, berechnet für $\alpha_{(D)} = -52{,}6^0$, Phlorhizin ist, geht, abgesehen von dem Umstand, der sich auch bei den weiteren Versuchen findet, dass dieselbe immer von gleicher Grössenordnung wie die eingespritzte Phlorhizinmenge ist, auch noch daraus hervor, dass der nicht mehr reducirende vergohrene Harn sofort wieder nach dem Erwärmen mit verdünnten Säuren reducirende Eigenschaften erlangt (Invertirung).

Die gewonnene Erkenntniss ist vielleicht auch geeignet, zur genaueren Beurtheilung einiger älteren Versuche mit Phlorhizin zu dienen. So rechnet v. Mering[1]) in Versuch LXII die gefundene Linksdrehung auf β-Oxy-Buttersäure. v. Mering gibt nicht an, wie er Täuschung durch das Phlorhizin ausgeschlossen hat. In dem Versuch LIX berechnet sich aus der Differenz zwischen

1) a. a. O. S. 442.

Digitized by Google

Drehung und Reduction auf Traubenzucker bezogen 4,2 g linksdrehende Substanz. Aus der Drehung nach der Gährung würden sich etwa 2,4 g ergeben; im Mittel dieser beiden Bestimmungen, von denen die erste als Differenzbestimmung im allgemeinen die weniger zuverlässige ist, würden sich 3,3 g linksdrehende Substanz, bezogen auf Traubenzucker, berechnen. 3 g Phlorhizin hat aber v. Mering eingespritzt. Er sagt nicht, wie er die Harne zur Polarisation vorbereitet hat. Der Ausdruck: „Der Harn zeigte, nachdem er mit Hefe vergohren war, eine Ablenkung von — 1,1 Theilstrichen im 200 mm langen Beobachtungsrohr des Soleil-Ventzke'schen Polarimeters" lässt darauf schliessen, dass er den Harn ohne besondere Klärung oder etwa nur mit Hilfe von Kohle vorbereitete.

Es ist für die genaue Beurtheilung dieses Versuchs deshalb so wichtig zu wissen, wie v. Mering dies gemacht hat, weil wässerige Phlorhizinlösung mit basisch-essigsaurem Blei einen Niederschlag gibt, der im Ueberschuss des Fällungsmittels löslich ist. Ob die Fällung unter Umständen quantitativ ist, haben wir näher nicht untersucht. (Wir empfehlen als Klärmittel Bleizucker-Alkohol, um das Phlorhizin sicher in Lösung zu halten, resp. ausgefallenes wieder in Lösung zu bringen). Da nun v. Mering ausdrücklich angibt, dass er aus jenen Harnen β-Oxy-Buttersäure dargestellt habe und das Silbersalz derselben hinreichend genau den theoretischen Silbergehalt zeigte, so dürfen wir der sonst sich aufdrängenden Vermuthung, es sei hier nur Phlorhizin vorhanden gewesen, nicht Raum geben. Das Phlorhizin fällt nämlich in wässeriger Lösung mit wässerigen NO_3Ag nicht. Sein Spaltungsproduct, das Phloretin, gibt zwar in ammoniakalischer Lösung einen leicht zersetzlichen Silber-Niederschlag; derselbe besitzt aber nach den Analysen von Stas einen anderen Aschengehalt wie das oxybuttersaure Silber, so dass also eine Täuschung rücksichtlich des Silbersalzes durch Phlorhizin resp. Phloretin wohl ausgeschlossen sein dürfte. Immerhin wäre es, namentlich mit Rücksicht auf die absolut negativen Versuche von Külz und A. E. Wrigth[1]) wünschenswerth, beim Phlorhizin-Diabetes gelegentlich die β-Oxy-Buttersäure in der Form von α-Croton-

1) a. a. O.

Digitized by Google

säure[2]) nachzuweisen. Auch für andere Versuche v. Mering's ist die Sache wichtig, so vielleicht für Versuch LXVI, in welchem gleichzeitig Phlorhizin und Chloralhydrat gereicht wurde.

Ueberhaupt dürfte jeder Forscher, der bei Phlorhizinversuchen das Polarimeter anwendet, von nun an verpflichtet sein, anzugeben, wie er Täuschung durch das Versuchsmittel vermieden hat.

Nachdem wir einmal auf dieses eigenthümliche Verhalten des Phlorhizins aufmerksam geworden waren, versuchten wir dasselbe in sehr grossen Mengen bei Carenz-Kaninchen beizubringen. Wir gaben z. B. je dreistündlich 1 g, in 15 Stunden fünfmal 1 g, und berechneten aus der Differenz zwischen Reduction und Drehung bezw. aus der Drehung nach der Gährung etwas mehr Phlorhizin als wir eingespritzt hatten. Dieses Mehr könnte man auf β-Oxybuttersäure zu beziehen geneigt sein. Doch bemerken wir, dass wir mehr dazu hinneigen, es als Versuchsfehler zu deuten, da bei der Klärung des Harns, namentlich wenn derselbe noch mit etwas Hefe versetzt war, ein Niederschlag entstand, für den wir keine Correctur angebracht haben. Hieraus erklären sich aber leicht etwas zu hohe Werthe. Die näheren Details der Versuche folgen unten.

Endlich haben wir noch einem Kaninchen 3,9 g Phlorhizin auf einmal eingespritzt, den Harn der nächsten 23 Stunden vergohren, eingeengt, in ein 200 ccm-Kölbchen gebracht und unter Zusetzen von Bleizucker und Alkohol zur Marke aufgefüllt. Aus der Drehung berechnete sich, wiederum ohne Volumcorrectur, 4,2 g wiedergefundenes Phlorhizin. (Drehung = —6,25 6,3 6,5 6,5 Theilstriche im 2 dcm-Rohr.)

Namentlich aus diesem letzten Versuch, bei dem wir absichtlich die Möglichkeit irgendwelcher Verluste an Phlorhizin auszuschliessen bestrebt waren und in welchem die Ablesungsfehler kaum mehr eine Rolle spielen, dürfte die Rechtfertigung unseres Satzes folgen, dass das Phlorhizin bei subcutaner Einspritzung beim Kaninchen quantitativ oder doch wenigstens nahezu quantitativ in den Harn übergeht und dass eine besondere Correctionsrechnung

2) E. Külz, Zeitschr. f. Biol. Bd. 23. S. 35.

Digitized by Google

für den im Phlorhizin selbst eingeführten Traubenzucker bei der Berechnung des Zuckerverlustes des Thieres nicht nothwendig ist.

Man bedenke, dass wenn auch in einem Falle einige Zehntel Gramm Phlorhizin weniger im Harn erscheinen sollten, als factisch unter die Haut eingespritzt wurden, die so gefundene Differenz in Phlorhizin mit dem Factor 0,38 multiplicirt werden müsste, und von der so bestimmten kleinen Menge es doch zum mindesten bisher nicht erwiesen ist, dass von ihr auch nur irgend ein Theil als Traubenzucker in den Harn übergehen sollte.[1]) Die Drehung des

1) Minkowski gibt einer Ansicht Ausdruck S. 152:

„Vielleicht könnte man folgender Annahme durch experimentelle Untersuchungen näher treten: Das Phloridzin ist ein Glycosid, welches bei der Spaltung neben Zucker Phloretin liefert. Auch diesem letzteren kommt, wie von Mering gezeigt hat, die Eigenschaft zu, Glykosurie zu erzeugen. Vielleicht handelt es sich nun darum, dass das Phloridzin in den Nieren (durch das Schmiedeberg'sche Histozym?) gespalten wird, und das frei werdende Phloretin sich immer von Neuem mit Zucker paart, welcher in der Niere wieder abgespalten und sogleich ausgeschieden wird. Doch verkenne ich nicht, dass gegen eine solche Annahme auch von vornherein schon Manches einzuwenden wäre."

Wäre diese Anschauung richtig, man vergleiche die im Text mitgetheilte von E. Fischer und O. Piloty, so könnte auch Traubenzucker im Harn erscheinen, der aus dem Phlorhizin stammt, selbst in Fällen, wo eingespritztes Phlorhizin auf's *mg* wiedergefunden würde, indem der mit ihm verbundene Traubenzucker Traubenzucker aus dem Organismus stammend wäre. Für die Frage nach den Zuckerverlusten seitens der Thiere wäre dieses Wiedererscheinen einer der eingespritzten quantitativ gleichen Phlorhizinmenge völlig gleichgiltig. Die obige Vermutung als eine Möglichkeit hegte auch schon seit längerer Zeit der eine von uns (Cr.). Nachdem die Erkenntniss gewonnen war, dass die Linksdrehung des Phlorhizins ein so vorzügliches Mittel zu dessen quantitativer Bestimmung ist, gab er einem Hunde (10. Jan. 93) 3,6 g Phloretin und schüttelte einen Theil des angefallenen Harns nach dem Ansäuern mit alkoholhaltigem Aether. Der in Alkohol aufgenommene Verdampfungsrückstand wies, wohl in Folge von etwas gelöstem Zucker geringe Rechtsdrehung auf, die nach Behandlung mit Hefe verschwand. Linksdrehung konnte nicht constatirt werden; sie hätte aber wohl eintreten müssen, wenn etwa eine reichliche Bildung von Phlorhizin stattgefunden hätte. Doch beweist der Versuch in dieser Form nichts gegen das Vorhandensein kleiner Mengen von Phlorhizin. Der directen Vergährung des Harns setzten sich merkwürdige Schwierigkeiten entgegen. Als dieselbe endlich mit grossen Mengen Hefe gelang, war das Resultat gleichfalls negativ. Cr. denkt diese experimentelle Studie, die also zunächst in dem Satze gipfelt: „kommt bei Phloretindiabetes eine Synthese des Mittels zu Phlorhizin im Organismus vor" bei Gelegenheit in der betretenen Richtung namentlich bei subcutaner Application des Phloretins wieder aufzunehmen.

Digitized by Google

Phlorhizins selbst haben wir bei allen obigen Versuchen einfach von derselben Grösse angenommen, wie die des Traubenzuckers ist, nur mit umgekehrtem Vorzeichen $\alpha_{(D)} = -52{,}6^0$. Das von uns verfütterte Präparat zeigte einmal annähernd diese Drehung, als es in alkoholischer Lösung untersucht wurde. Diese, 2,494 g in 100 ccm, zeigte nämlich im 2 dm-Rohr eine Ablenkung von $-7{,}6$ Theilstrichen, woraus sich eine specifische Drehung nach dem Ansatz $\frac{-7{,}6 \cdot 0{,}346 \cdot 100}{2 \cdot 2{,}494} = -52{,}7^0$ berechnet. In einem andern Falle gab das von uns benützte Phlorhizin in wässerig-alkoholischer, bleizuckerhaltiger Lösung eine Drehung $\alpha_{(D)} = -51{,}8^0$. Ostwald[1]) gibt vom Phlorhizin an, dass sein Drehungsvermögen sich durch die Art des Lösungsmittels nicht wesentlich ändere und stützt sich dabei auf die Versuche von Oudemans[2]), der das Mittel in Methyl- und Aethyl-Alkohol bei 4,6 resp. 3,9 %iger Lösung untersuchte. Er fand $\alpha_{(D)} = -52^0$. Hesse[3]), der 97 % Alkohol verwendete, gibt die Formel an $-(49{,}4 + 2{,}41\ p)$, wo p den %-Gehalt der Lösung bedeutet. Doch hat derselbe die Werthe $p < 1$ nicht untersucht. In wässeriger Lösung fanden wir einmal für das von uns verwandte käufliche Präparat $\alpha_{(D)} = \text{ca.} -53^0$. Doch nahm dieselbe sowohl beim Abkühlen als beim Erwärmen der Lösung stark ab.

Um die Verhältnisse bezüglich Zucker- und Phlorhizin-Bestimmung in unserem Harn möglichst nachzuahmen, lösten wir in 200 ccm nur wenig verdünnten Kaninchenharns 0,6775 g Traubenzucker und fanden nach Allihn in 25 ccm im Mittel 171,25 mg Cu, entsprechend 0,700 g Gesammtzucker. Da wir sonst in viel verdünnteren Lösungen den Zucker bestimmt haben, so ist die Uebereinstimmung als eine sehr befriedigende zu betrachten, indem wir nur 0,025 g mehr in dem concentrirteren Harn fanden, als wir in demselben aufgelöst hatten.

Dasselbe gilt auch von folgendem Versuch, bei welchem wir in Kaninchenharn unter nachherigem Zusetzen von Bleizucker und Alkohol Phlorhizin und Traubenzucker auflösten und aus der

1) Lehrbuch der allgemeinen Chemie, 2. Aufl. Bd. 1 S. 479.
2) Liebig's Annalen 166, S. 69.
3) Liebig's Annalen 176, S. 117.

Digitized by Google

Differenz zwischen Traubenzucker und Polarisation das Phlorhizin berechneten. Abgewogener Traubenzucker 0,994; aufgefüllt auf Gesammtvolumen 210. Die Lösung drehte + 1,2 Theilstriche im 4 dm-Rohr. Dann ergibt sich berechnet Phlorhizin 0,580 g gegen abgewogen 0,607 g.

Man ersieht aus diesen Zahlen, dass wir, indem wir die Linksdrehung unseres Phlorhizins für unsere Versuche = — 52,6 ° setzten, keinen für unsere Schlussfolgerungen ins Gewicht fallenden Fehler gemacht haben können.

Was nun die Details bei fünfmaliger Injection von je 1 g Phlorhizin bei Carenz-Kaninchen angeht, so sind dieselben folgende:

Bei Kaninchen III wurde am Morgen des siebenten Carenztages mit den Injectionen begonnen. (Gewicht desselben 2737 g.) In diesem Falle wurde im Gegensatz zu früheren Versuchen dem Thiere kein Wasser gegeben. Es scheint dadurch, wie aus den Zahlen ersichtlich ist, eine Art Suppressio urinae vorgekommen zu sein, da die N-Ausscheidung abnorm niedrig war und ausserdem die Zuckerausscheidung nach der letzten Injection nach länger als acht Stunden intensiv fortbestand bis in den folgenden Tag hinein. Das ungemein hohe Verhältniss von N:Zucker in den ersten 12 Stunden ist hierdurch vielleicht zu erklären. Es wurden gefunden in den ersten sechs Stunden 0,269 g N und 2,094 g Zucker, N : Zucker = 1 : 7,8 in den zweiten sechs Stunden (sehr wenig Harn!) 0,080 g N und 0,802 g Zucker, N : Zucker = 1 : 10. In den folgenden 13 Stunden wurden 0,419 g N und 1,788 g Zucker, N : Zucker = 1 : 4,3 erhalten. Im Ganzen 0,7685 g N und 4,684 g Zucker, N : Zucker = 1 : 6,1. Am folgenden Tage ergaben sich 2,061 g N und 2,256 g Zucker. Der Gesammtharn des ersten Tages drehte im 4 dm-Rohr untersucht links, da die Rechtsdrehung des Traubenzuckers übercompensirt wurde durch die Linksdrehung des Phlorhizins, was man willkürlich stets in der Hand haben dürfte. Aus der Differenz ergibt sich, dass ca. 4 g bereits am Versuchstage wieder erschienen waren.

Da dieser Versuch wegen der geringen N-Ausscheidung in der Deutung schwierig war, so wurde er wiederholt, und zwar an einem Kaninchen am fünften Tage der Carenz, dem Versuchsthiere aber das Trinkwasser nicht entzogen. Es wurde, um

Digitized by Google

Verluste an Phlorhizin möglichst zu vermeiden, von vornherein etwas mehr als 5 g abgewogen. Von diesem Vorrath wurden stets 1 g Phlorhizin und 0,25 g Soda in demselben Gefässe abgewogen und 15 ccm Wasser zugesetzt. Das bei jeder einzelnen Injection übrig gebliebene Phlorhizin wurde in eine Flasche gespült, in der sich Essigsäure befand, um die alkalische Reaction der Lösung, die auf die Dauer eine Zerstörung des Phlorhizins bewirkt, zu vernichten.

Das Versuchsprotocoll des ersten Tages lautet: 9^{h-5} Ausspülung beendet, Temperatur vorher 38,5°. Injection. 12^{h-12}, Temperatur 38,4°, darauf Injection. 3^{h-22} wieder Injection, desgleichen 6^{h-3}, Temperatur 39,5°. 9^{h-12} Temperatur 39,55°. Der Harn der ersten 15 Stunden wurden durch Ausspülen abgegrenzt.

N der ersten 15 Stunden = 0,822
Zucker „ „ 15 „ = 5,689 } N : Zucker = 1 : 6,9

N der zweiten 9 Stunden = 0,927
Zucker „ „ 9 „ = 2,486 } N : Zucker = 1 : 2,7

Gesammt-N : Gesammt-Zucker = 1,749 g : 8,175 g = 1 : 4,7.

N des sechsten Carenz-Tages 1,251. Der Harn dieses Tages gab keine deutliche Drehung mehr, aber eine minimale Reduction, etwa 0,025 g Zucker entsprechend. Der Harn des siebenten Carenz-Tages enthielt 1,094 g N, der der nächsten 30 Stunden 2,144 N; dann wurde das Thier wieder zum Fressen gesetzt. Der Harn von etwas mehr als 18 Stunden vor dem Versuch lieferte 0,889 g N, berechnet auf 24 Stunden 1,017 g. Man ersieht daraus, dass der N am ersten Versuchstage unter dem Einfluss des Phlorhizins im Harn stark vermehrt war, dass aber diese Vermehrung im Wesentlichen auf den Versuchstag selbst beschränkt blieb, der N zunächst wieder zur Norm herabsank, um dann die prämortale Steigerung zu erleiden.

Der Versuch IV ist wegen dieser klaren N-Verhältnisse für die Beurtheilung des möglichen Verhältnisses N : Zucker bei Carenz-Kaninchen dem Versuch III natürlich vorzuziehen. Wir haben übrigens in beiden Versuchen nur aus äusseren Gründen die Injection nicht auch noch über die Nacht fortgesetzt. Es ist nicht von der Hand zu weisen, dass die Gesammt-Zuckermenge dann wohl noch grösser geworden wäre.

Digitized by Google

Der Harn der ersten 15 Stunden bei Versuch IV wurde auf 500 aufgefüllt, 75 ccm mit ca. 2 g Hefe zur Vergährung gebracht (Zucker aus dem Gewichtsverlust = 5,3 g) und mit einer Mischung von 10 Bleizuckerlösung : 90 Alkohol auf 100 aufgefüllt. Die Lösung ergab im 4 dcm-Rohr eine Ablenkung von — 3,1 3,1 3,4 3,2 3,3 3,3 3,3 3,4 Theilstrichen, woraus sich im Mittel 3,58 g linksdrehende Substanz, bezogen auf Traubenzucker, berechnen. Aus dem vergohrenen Harn der zweiten 9 Stunden ergibt sich in ähnlicher Weise 1,16 g. Gesammtmenge an linksdrehender Substanz, bezogen auf Traubenzucker 4,74 g. Abgewogen wurde Phlorhizin 4,995 g. Aus den gesammelten alkoholischen Spülflüssigkeiten (500 ccm Drehung — 0,4 Theilstriche im 4 dcm-Rohr) ergibt sich als nicht eingespritzt 0,329 g, also 4,67 g eingespritzt. Wir machen auch hier darauf aufmerksam, dass eine Volumcorrectur für den Niederschlag (2 g Hefe) nicht angewandt wurde.

In der vorliegenden Abhandlung dürfte vor allem ein weiterer Beweis dafür erbracht sein, dass in zerfallendem Eiweiss eine mächtige Traubenzuckerquelle für den Organismus besteht.[1])

Es dürfte sich gegen den Satz:

> Berücksichtigt man die rasche Ausscheidung des Phlorhizins bei Kaninchen, den Glykogengehalt, den Eiweisszerfall (und event. die Nahrungszufuhr), so können bei geeigneter Dosirung Zuckerausscheidungen auftreten von derselben relativen Grössenordnung wie beim Hunde

angesichts der von uns erhaltenen grossen Zuckerzahlen kaum etwas einwenden lassen.

Man ersieht, wie Recht Carl Voit[2]) hatte, als er betonte, dass bei 8stündigen Fütterungsversuchen an Carenz-Kaninchen 2 g Leberglykogen nichts beweisen für die Herkunft desselben aus dem verfütterten Material.

Die Fortsetzung der Versuche sowohl für das Kaninchen als insbesondere für das Huhn ist nach den in der Einleitung erwähnten

---

1) Vergl. auch W. Prausnitz: Die Abstammung des beim Phlorhizindiabetes ausgeschiedenen Zuckers. Diesen Bd. S. 168.

2) a. a. O. S. 289.

Digitized by Google

Richtungen hin in Aussicht genommen. Auch soll untersucht werden, ob das subcutan eingespritzte Phlorhizin auch bei andern Thieren quantitativ im Harn erscheint und wie es sich verhält, wenn man es per os gibt. Vielleicht ist es dann möglich, die auffallende Differenz in der Wirkung des Mittels per os und bei subcutaner Anwendung beim Huhn und Kaninchen völlig befriedigend zu erklären.[1])

Es dürfte leicht sein, die von uns gewählte Bestimmungsmethode noch schärfer zu gestalten und zu ergänzen (Inversion des Phlorhizins)[2]).

1) Vergl. E. Külz und A. E. Wright, l. c.
2) Vergl. Moritz und Prausnitz, l. c. S. 83.

Digitized by Google

(Aus dem pharmakologischen Institute zu München.)

Ueber Resorption und Secretion im Magen und deren Beeinflussung durch Arzneimittel.

Von

Dr. med. et phil. **J. Brandl,**

Assistent des Institutes.

Ueber die Betheiligung des Magens an dem Resorptionsgeschäfte des Verdauungskanales liegen nur wenige Untersuchungen vor. Auf die älteren glaube ich nicht näher eingehen zu brauchen, da sie nicht nach einwurfsfreier Methode angestellt waren, indem der Abschluss des Magens vom Darmkanal durch Unterbindung des Pylorus geschah. Man kann gegen dieses Verfahren geltend machen, dass sowohl die Blutcirculation wie die Innervation möglicherweise hierdurch so bedeutende Aenderungen erleiden, dass ein Rückschluss auf normale Verhältnisse nicht mehr gestattet ist. Von diesen Erwägungen geleitet, unternahm es Tappeiner[1]), die Resorption im Magen nach einer neuen Methode zu untersuchen. Er benützte Hunde, denen eine permanente Magenfistel in der Nähe des Pylorus angelegt worden war, von der aus ein Kautschukballon in den Anfang des Zwölffingerdarms eingeschoben werden konnte. Derselbe bewirkte dann, genügend mit Wasser gefüllt, einen sicheren Abschluss des Magens vom Darm.

Es zeigte sich nun, dass wässerige Lösungen von Chloralhydrat, welche bei unverschlossenem Pylorus starke Narkose erzeugten, bei verschlossenem Pylorus fast wirkungslos blieben. Wurde hingegen die mit einem langen Stiele versehene Blase tiefer in den Darm durch die eigene Peristaltik des Versuchsthieres

1) Tappeiner, Ueber Resorption im Magen. Zeitschrift für Biologie, Bd. 16 S. 497.

Digitized by Google

geführt, so dass neben dem Magen noch ein ca. 1/2 m langes Darmstück an der Resorption sich betheiligen konnte, so trat die Narkose in fast unverminderter Raschheit und Stärke auf. Ganz ähnlich verhielt es sich, wenn der Ballon zwar wieder am Pylorus angebracht, zur wässerigen Lösung des Chloralhydrats aber Alkohol in einer Menge hinzugefügt war, welche für sich keine nennenswerthe pharmakologische Wirkung erzeugen konnte. Jetzt trat die Narkose ebenfalls meistens in fast unverminderter Stärke auf.

Aus diesen Versuchen musste geschlossen werden, dass der Magen wässerige Lösungen nur in sehr geringem Maasse zu resorbiren im Stande ist, alkoholische hingegen viel leichter. Zu gleichem Ergebnisse führten auch einige quantitative Resorptionsversuche mit Traubenzucker. Hierbei machte sich der eigenthümliche Umstand störend bemerkbar, dass es auch durch wiederholte Auswaschung nicht sicher gelingt, die letzten Reste der eingebrachten Lösung aus dem Magen zu entfernen. Diese im anatomischen Baue des Magens begründete, auch für die Magenausspülung zu praktischen Zwecken (nach Vergiftungen) sehr beachtenswerthe Schwierigkeit wurde durch eine indirecte Bestimmung umgangen. Es wurde am Schlusse des Versuches die Lösung eines leicht bestimmbaren und schwer resorbirbaren Salzes (Natriumsulfat) von bekanntem Gehalte dem Magen einverleibt, dann der Hund wie ein Mischcylinder tüchtig geschüttelt, einige Proben der Mischung aus der Fistel entlassen und ihr Gehalt an Schwefelsäure und Zucker bestimmt. Sie ergaben gleiche Zusammensetzung — die Mischung war also gelungen. Aus dem gefundenen Gehalte an Schwefelsäure konnte sodann das Volumen des Mageninhaltes und damit auch die Menge des unresorbirt gebliebenen Zuckers leicht berechnet werden.

Zwei in dieser Weise ausgeführte Versuche ergaben, dass von wässeriger Zuckerlösung kaum Spuren resorbirt wurden, von alkoholischer Zuckerlösung hingegen mehr als 10 %.

Kurze Zeit nach der Veröffentlichung der Versuche Tappeiner's über Resorption im Magen erschien eine Arbeit von B. v. Anrep aus dem physiologischen Institute zu Leipzig[1]), worin das Resorptionsvermögen des Magens für wässerige Lösungen von Traubenzucker

1) B. v. Anrep, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abth. 1881, S. 504.

Digitized by Google

und Pepton bedeutend höher gefunden wurde. Die Art des Magenabschlusses bei B. v. Anrep's Versuchen war im Wesentlichen dieselbe wie bei denen Tappeiner's. Auch Anrep gelang es nicht, den Magen zu Ende des Versuchs vollkommen auszuwaschen. Er versuchte, diese Schwierigkeit in der Weise zu umgehen, dass er die dadurch bedingte Fehlergrenze in eigenen Versuchen ermittelte, indem er bekannte Mengen von Traubenzucker in den leeren Magen des Thieres einspritzte, so rasch wie möglich wieder entleerte und mit reichlichen Mengen destillirten Wassers nachspülte. Er kam hierbei zur Ueberzeugung, dass günstigen Falles nur 90—92 % des eingeführten Zuckers wieder zu gewinnen sind. Dieser Verlust von 8—10 % wurde dann in den Resorptionsversuchen in Abzug gebracht. Man wird zugeben, dass diese Art der Correction auf keine grosse Genauigkeit Anspruch machen kann und das Verfahren mit indirecter Bestimmung des Mageninhaltes entschieden den Vorzug verdient. Die Differenz der Resultate in den Versuchen von Tappeiner und Anrep ist jedoch zu gross, als dass sie auf die Verschiedenheit der Methodik zurückgeführt werden könnte. Ein Punkt nun, in dem die Versuche beider Autoren sehr auseinandergehen, ist die sehr verschieden grosse Concentration der Versuchslösungen. Anrep hatte mit 17—58 % igen Zuckerlösungen gearbeitet, während die von Tappeiner gebrauchten 5 % nicht erreichten.

Nachdem dann bald darauf von Meade-Smith[1]) in einer ebenfalls aus dem Leipziger Institute hervorgegangenen Arbeit über die Resorption im Magen des Frosches (bei abgebundenem Pförtner) gezeigt worden war, dass das Resorptionsvermögen dieses Organs mit steigender Concentration der Lösungen wächst, erschien es nicht unwahrscheinlich, dass die Differenz in den Versuchsergebnissen zwischen Tappeiner und Anrep in der sehr verschiedenen Concentration der von ihnen benützten Zuckerlösungen zu suchen sei. In der That ergaben auch eine Reihe von Resorptionsversuchen, welche M. Segall[2]) auf Tappeiner's Veranlassung an zwei Hunden nach dessen Methode mit Traubenzuckerlösungen ver-

1) R. Meade-Smith, Arch. f. Anat. u. Physiol. Phys. Abth. Jg. 1884, S. 481.
2) M. Segall, Inaug.-Diss. München 1888.

Digitized by Google

schiedener Concentrationen unternahm, die volle Bestätigung dieser Vermuthung. Segall's Versuche waren aber nicht umfassend genug, um ein abschliessendes Urtheil zu gestatten, daher Herr Professor Tappeiner mich veranlasste, die Frage der Resorption im Magen nochmals in erweitertem Umfange und mit Berücksichtigung des Einflusses zugesetzter Arzneimittel aufzunehmen.

Es sei mir gleich hier gestattet, Herrn Professor Tappeiner für die Anregung zu dieser Arbeit und die vielfache Unterstützung bei der Ausführung meinen innigsten Dank auszusprechen.

Methode.

Die Ausführung der Versuche geschah nach der gleichen Methode, deren sich Tappeiner und Segall bei ihren Versuchen bedienten.

Einem mittelgrossen, kurzhaarigen Hunde (Box) wurde eine Magenfistel in unmittelbarer Nähe des Pylorus angelegt und in diese Fistel eine durch einen Kork verschliessbare Canüle (äusserer Durchmesser 17 mm) eingeführt. Einige Wochen nach der Operation konnte der Hund zu Versuchen benützt werden. Der kräftig gebaute und gut genährte Hund erhält 36 Stunden vor jedem Versuche seine letzte Nahrung, und es wurde so ermöglicht, dass zur Zeit des Versuches keine Speisereste mehr im Magen vorhanden waren. Nach Entfernung der Canüle geht man mit dem Zeigefinger durch die Fistel in den Pylorus ein, die Muskulatur des Pylorus contrahirt sich um den vordringenden Finger, und man fühlt eine deutliche ringförmige Umschnürung. Hat man sich so über die Lage des Pylorus orientirt, so bringt man den Kautschukballon gefaltet auf die Kuppe des Fingers und drückt ihn an den Eingang des Pylorus. In Folge der eintretenden Contraction wird die Blase erfasst, und durch leichtes Nachschieben, um ein Zurückweichen zu vermeiden, gelangt der Ballon in das Duodenum.

Der Kautschukballon (Ballon à gaz des Handels) ist mit einem kurzen Stiele versehen, in welchen ein über ein eingekerbtes 12 mm langes Glasröhrchen gestülpter Kautschukschlauch eingeschoben und über dem Stiele festgebunden wird; über dieser Stelle wird ein weiterer Bindfaden (ca. 30 cm lang) befestigt. Nach ihrer Einführung

Digitized by Google

wird die Blase, die vorher nebst dem Schlauchstücke luftleer gemacht wurde, gefüllt, indem durch die Oeffnung des Kautschukschlauches ca. 25—30 ccm Wasser eingespritzt werden. Man schliesst jetzt den Schlauch durch eine Klemme und sucht den Ballon an dem Schlauche durch den Pylorus hervorzuziehen. Zeigt sich der Widerstand, den der gefüllte Ballon dem Herausziehen entgegensetzt, genügend gross, so bringt man am Kautschukschlauch nahe am Stiele des Ballons eine Ligatur an und schneidet das jetzt bedeutungslose Schlauchstück ab, den Ballon an dem zur Befestigung angebrachten Bindfaden festhaltend. Nachdem man sich von dem richtigen Sitze des Ballons überzeugt hat, wird die Canüle wieder in die Fistel eingeführt und ein durchbohrter Kautschukstopfen fest eingesetzt. In die Bohrung ist eine Glasröhre, die mit Kautschukschlauch und Klemme versehen ist, eingepasst. Dieser Stopfen fixirt zwar augenblicklich die Fäden, die bis zu diesem Momente stets gespannt gehalten werden müssen, aber um ein späteres Hinabgleiten des Ballons in das Duodenum zu verhüten, wurden die heraushängenden Fäden noch besonders an der Canüle befestigt. Es ist somit der Magen nach dem Darme hin durch den gefüllten Kautschukballon vollständig abgeschlossen, der Kautschukstopfen sitzt dicht in der Canüle, zwischen Fistelrand und Canüle wurde kein Tropfen des Mageninhaltes ausgepresst.

Nachdem diese Vorbereitungen getroffen, wurden durch die angebrachte Glasröhre 150 ccm der ihrem Gehalte nach bekannten Substanzlösung injicirt, der an der Glasröhre befindliche Kautschukschlauch mittels einer Klemme verschlossen und die Flüssigkeit jedesmal 2 Stunden im Magen gelassen. Der gut dressirte Hund war während der ganzen Dauer des Versuches auf einem Hundebrett befestigt und letzteres schräg gestellt, so dass der Hund gleichsam in hängender Stellung sich befand; alle Stützpunkte, die der Hund in dieser Lage nöthig hatte, waren sorgfältig gepolstert, so dass Schmerzempfindungen durch Druck oder Zug ausgeschlossen werden konnten. In dieser Lage verhielt sich der Hund vollkommen ruhig — niemals trat Neigung zum Erbrechen ein — nie war eine Narkose nöthig.

Nach Verlauf dieser Zeit wurde eine bestimmte Menge (meist 20 ccm) einer ihrem Gehalte an Schwefelsäure nach bekannten

Digitized by Google

Natriumsulfatlösung nachgeschickt, der Hund mit dem Brette hochgehoben und dreimal kurze Zeit tüchtig geschüttelt, um eine gleichmässige Mischung der Natriumsulfatlösung mit dem Mageninhalte zu erzielen. Nach jedem Schütteln wurde eine Probe des Mageninhaltes aus der Fistel abgelassen und diese Probeflüssigkeit dann auf ihren Gehalt an Schwefelsäure durch Fällung mit Chlorbariumlösung an der Versuchssubstanz nach im Folgenden angegebenen Methoden weiter untersucht. Der fast gleiche Gehalt der drei Proben an diesen Substanzen gab eine Controle für die durch das Schütteln erzielte gleichmässige Mischung der Flüssigkeiten.

Nachdem so der Gehalt der Proben an Schwefelsäure (S) und Versuchssubstanz (V), ferner die Menge Schwefelsäure (S_1), welche am Ende des Versuchs im schwefelsauren Natron eingeführt wurde, bekannt sind, lässt sich die Gesammtmenge der Substanzen im Magen durch Rechnung finden; denn die gefundenen Mengen Schwefelsäure S % entsprechen den gefundenen Mengen Versuchssubstanz V % in den Proben, also auch im Gesammtmageninhalte am Ende des Versuchs, somit entspricht auch die Menge Schwefelsäure S_1 der Menge von Versuchssubstanz, die noch im Magen vorhanden ist; vorausgesetzt, dass in der sehr kurzen Zeit keine wesentlichen Mengen von schwefelsaurem Natron resorbirt worden sind. Aus der Gleichung: $S\% : V\% = S_1 : x$ ergibt sich die nicht resorbirte Menge der Versuchssubstanz.

Der Controle halber wurden sämmtliche Analysen immer zwei- bis dreimal ausgeführt.

Ich habe noch zu bemerken, dass alle Versuche an dem gleichen Hunde und zwar nach je 8—14tägigen Zwischenpausen, um alle katarrhalischen Affectionen des Magens möglichst zu vermeiden, angestellt wurden, so dass die ganze Versuchsperiode (über 44 Versuche) einen Zeitraum von zwei Jahren in Anspruch nahm.

Resorptionsversuche wurden ausgeführt mit Traubenzucker, Pepton und Jodnatrium. Das letztgenannte, leicht diffundirbare Salz wurde an Stelle des sonst näher liegenden Kochsalzes wegen des Salzsäuregehaltes des Magens gewählt, der die Schärfe der analytischen Resultate sicher beeinträchtigt hätte.

Digitized by Google

Der verwendete Traubenzucker war absolut rein und wasserfrei. Ich stellte denselben nach der Methode von Soxhlet[1]) für diese Zwecke dar. Obwohl der Gehalt der Traubenzuckerlösungen, die aus dem trocknen Präparate hergestellt worden waren, an und für sich bekannt sein konnte, so wurde doch die Titration mit Fehling'scher Lösung jedesmal der Controle halber vorgenommen; der Zuckergehalt des Mageninhaltes wurde ebenfalls durch Titration ermittelt.

Das Pepton, von Herrn Dr. Grübler in Leipzig bezogen, war leicht und vollkommen in Wasser löslich, zeigte keine Reaction auf Albumin oder Albumosen. Der Stickstoffgehalt des Präparates wurde nach der bekannten Kjeldahl'schen Methode bestimmt. Vor jedem Versuche wurde die Substanz über Schwefelsäure bis zur Gewichtsconstanz getrocknet, abgewogen und gelöst. Da die nach jedem Versuche aus dem Magen entleerte peptonhaltige Flüssigkeit oft geringe Mengen von Mucin enthielt, so wurde letzteres durch Fällung mit Essigsäure entfernt und nach dem Filtriren die Schwefelsäurebestimmung ausgeführt wie bei den Versuchen mit Zucker, die Menge des Peptons aus dem gefundenen Stickstoffgehalt der Lösung berechnet.

Das benützte reine Jodnatrium wurde bei 180° getrocknet und die entsprechende Menge in Lösung gebracht. Die Bestimmung des Jods[2]) in den nach dem Versuche entleerten Flüssigkeiten geschah durch Titration mit unterschwefligsaurem Natrium nach vorheriger Freimachung des Jods durch salpetrige Säure. Zur Feststellung des Titers der Lösung von unterschwefligsaurem Natron (24,8 g im Liter) werden 5 g reines, bei 180° getrocknetes Jodnatrium ebenfalls in 1 l Wasser gelöst, hiervon 50 ccm in eine Flasche oder einen Messkolben von ca. 500 ccm Inhalt mit gut eingeschliffenem Stopfen abpipettirt und mit etwa dem dreifachen Volumen Wasser verdünnt. Nach dem Zusatze von 20—30 ccm reinen Schwefelkohlenstoffs säuert man mit etwas verdünnter Schwefelsäure an und macht durch Zugabe von 5—10 Tropfen einer Auf-

1) Soxhlet, Das Verhalten der Zuckerarten zu alkalischen Kupfer- und Quecksilberlösungen. Journ. f. prakt. Ch. 21, 245.

2) Fresenius, Quant. Anal. 482.

Digitized by Google

lösung von salpetriger Säure in concentrirter Schwefelsäure das Jod frei. Man schüttelt nun das wohl verschlossene Gefäss recht energisch und, nachdem sich nach einiger Zeit der das Jod enthaltende Schwefelkohlenstoff abgesetzt hat, giesst man die darüberstehende saure Flüssigkeit in einen geräumigen verschliessbaren Kolben und schüttelt wiederholt mit geringen Mengen Schwefelkohlenstoff die noch anwesenden Spuren von Jod aus. Diese Schwefelkohlenstoffauszüge vereinigt man mit dem ersteren und wäscht sie, auf ein nasses Filter gebracht, mit Wasser solange, bis keine saure Reaction mehr vorhanden ist. Hierauf durchbohrt man das Filter und lässt den jodhaltigen Schwefelkohlenstoff in einen Kolben fliessen, indem man theils mit Wasser, theils mit geringen Mengen Schwefelkohlenstoff das Filter nachwäscht. Zu dem Inhalte dieses Kolbens bringt man nun 30 ccm einer Lösung von doppeltkohlensaurem Natrium (5 g im Liter nebst einem Zusatz von 1 ccm reiner Salzsäure) und lässt aus einer Bürette unter beständigem Umschütteln bis zur Entfärbung des Schwefelkohlenstoffs unterschwefligsaures Natrium zufliessen. Die verbrauchte Menge Cubikcentimeter unterschwefligsauren Natrons gibt den Titer für die späteren Jodbestimmungen. Es sei hier erwähnt, dass diese Titerstellung wiederholt geschah und nicht länger gestandene Lösungen verwendet wurden.

Die Ausführung der Jodbestimmung in den aus dem Magen stammenden Flüssigkeiten geschah ganz in derselben Weise.

Ich habe mich wiederholt von der Genauigkeit der rasch und bequem ausführbaren Methode überzeugt und kann sie deshalb eine ausgezeichnete nennen — sie ist bei Gegenwart von Chlormetallen anderen vorzuziehen.

In den Fällen, in denen stärkehaltende Stoffe zu Resorptionsversuchen Verwendung fanden, geschah die Bestimmung des Jods nach der Methode von Duflos[1]).

Es wurde in einem Kölbchen die abgemessene Menge der dem Magen entnommenen Flüssigkeit mit einer mit Schwefelsäure angesäuerten Lösung von schwefelsaurem Eisenoxyd im Ueberschusse versetzt und der Destillation unterworfen. Das ausgetriebene Jod

1) Mohr, Titrirmethoden S. 260; v. Miller u. Kiliani, Lehrb. der anal. Chem. 1884, S. 420.

Digitized by Google

wird in Vorlagen von Jodkaliumlösung aufgefangen; der Uebergang des Jod wird durch einen durchgeleiteten Luftstrom, der solange den Apparat passirt, als noch violette Dämpfe wahrnehmbar sind, beschleunigt und erleichtert. Die vorgelegten Flüssigkeiten werden vereinigt und das Jod durch Titration mit unterschwefligsaurem Natron bestimmt unter Anwendung von Stärkelösung als Indicator. Die Titerstellung des unterschwefligsauren Natrons (24,8 g im Liter) geschieht hier nach einer $^1/_{10}$ Normaljodlösung (12,7 g Jod im Liter) mit Stärkelösung als Indicator unter Berücksichtigung der sonst üblichen Cautelen.

I. Resorption aus wässerigen Lösungen.

Die Ergebnisse der Resorptionsversuche mit wässerigen Lösungen von Traubenzucker, Pepton und Jodnatrium in steigender Concentration sind in folgenden 3 Tabellen zusammengestellt.

Tab. 1. **Traubenzucker.**

Datum	Eingeführt		Resorbirt		Bemerkungen
	in g	in %	in g	in % der eingef. Menge	
7. März 1890	7,5	5	0,15	2,00	
14. „ „	15,0	10	0,86	5,73	Magenschleimhaut etw. stärk. geröthet
21. „ „	22,5	15	2,78	12,35	„ „ „
28. „ „	30,0	20	5,78	19,00	„ sehr stark „
5. April „	45,0	30	9,52	21,15	„ „ „ „

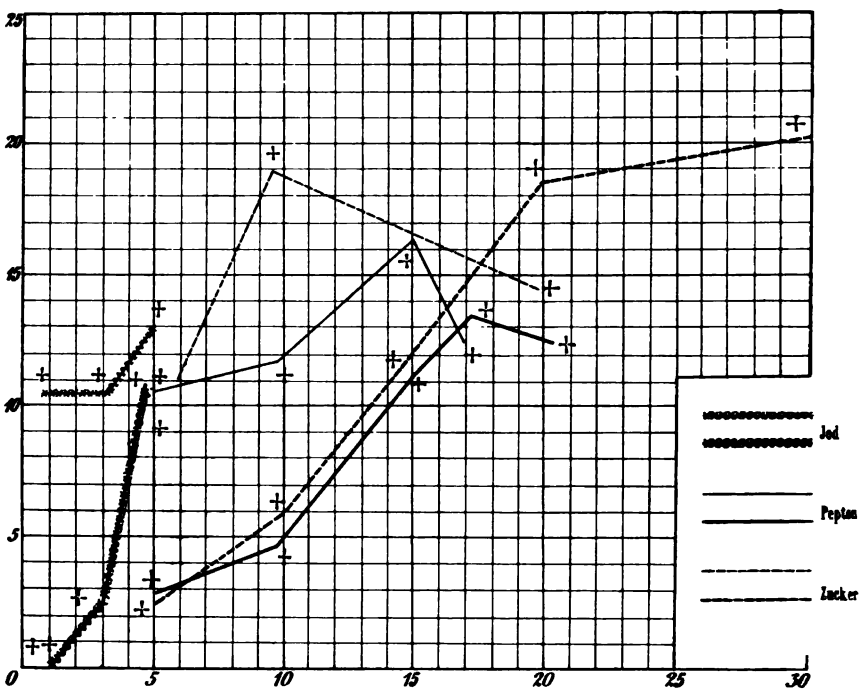
Tab. 2. **Pepton.**

Datum	Eingeführt		Resorbirt		Bemerkungen
	in g	in %	in g	in % der eingef. Menge	
5. Sept. 1890	7,5	5	0,28	2,68	
5. Nov. „	15,0	10	0,68	4,50	
26. „ „	22,5	15	2,52	11,20	Magenschleimhaut mässig geröthet
6. Mai „	25,5	17	3,38	13,26	„ „ (Schleim)
11. Jan. 1891	30,0	20	3,92	13,07	„ „ „

Digitized by Google

Tab. 3. **Jodnatrium.**

Datum	Eingeführt		Resorbirt		Bemerkungen
	in g	in %	in g	in % der eingef. Menge	
21. Jan. 1891	1,0	0,66	0,002	0,20	
26. März „	1,5	1	0	0	
1. April „	4,5	3	0,11	2,20	Magenschleimhaut etw. geröthet
28. Jan. „	7,5	5	0,82	10,93	„ stark „
15. April „	7,5	5	0,81	10,80	„ „ „ (Schleim)



Noch bequemer gestaltet sich die Uebersicht in der obigen graphischen Darstellung, in der die Concentrationen der Versuchslösungen auf der Abscisse, die resorbirten Mengen, ausgedrückt in Procenten der eingeführten Lösung, auf der Ordinate aufgetragen sind. Die punktirten Linien stellen die Resorptionscurven des Zuckers, die ausgezogenen jene des Peptons und die gekreuzten die des Jodnatriums dar; die Versuche mit wässerigen Lösungen sind in schwächeren, die im Folgenden zu besprechenden alkoholischen in

Digitized by Google

stärkeren Linien aufgetragen. Die Kreuze bedeuten die Messpunkte.

An der Hand der Tabellen oder der daraus entworfenen graphischen Darstellung ergibt sich nun Folgendes:

Die Resorption beginnt einen nennenswerthen Betrag (2—3% der eingeführten Substanz) erst bei einer bestimmten Concentration der eingeführten Lösung zu erreichen. Dieselbe ist für Traubenzucker und Peptonlösung ziemlich gleich, nämlich 5%, für Jodnatriumlösung etwas niedriger, nämlich 3%. Zuckerlösungen noch geringerer Concentration werden nur so unbedeutend resorbirt, dass es, wie schon Tappeiner gefunden hat, quantitativ nicht sicher festgestellt werden kann. Jodnatriumlösungen in Quantitäten unter 3% verhalten sich nach meinen Bestimmungen (Versuch vom 21. Januar und 26. März 1891) ebenso.

Diese Concentrationen oder Schwellenwerthe der Resorption sind im Vergleich zu den sonstigen Verhältnissen, wie sie im Organismus bestehen, auffallend hoch. Abgesehen von den Eiweisskörpern des Blutes und der Lymphe finden wir, dass alle anderen Stoffe (Kohlehydrate, Salze u. s. w.) in sehr viel niedrigeren Concentrationen in den Körperflüssigkeiten vorhanden sind und von den Zellen der Gewebe aufgenommen werden.

Die Resorption nimmt dann rasch zu und zwar annähernd proportional mit der Concentration der Lösungen, für Zucker und Pepton jedoch nur bis zu einer gewissen Grenze, welche bei Zuckerlösung bei 20% und bei Pepton schon bei 17% erreicht ist; von da ab wächst die Resorptionsgrösse entweder nur mehr unbedeutend (Zucker) oder erfährt sogar eine leichte Abnahme (Pepton). Die Resorptionscurve zeigt daher an dieser Stelle ein deutliches Knie. Der Zustand der Schleimhaut nach Beendigung dieser Versuche, wie er sich von der Fistel aus präsentirte, gab auch Aufschluss über die Ursache: Die Schleimhaut ist dunkel geröthet, der Mageninhalt enthält grössere Mengen Schleim. Sie hatte also offenbar durch diese Concentrationen bereits eine Schädigung erlitten und mit ihr Abnahme der Function. Nebenbei ergibt sich der Hinweis, weshalb Genuss viel süsser Speisen, überhaupt concentrirter Lösung von Stoffen (Brühen) unzuträglich ist.

Digitized by Google

Versuche mit höheren Concentrationen der Zucker- und Peptonlösungen als 20 resp. 30 % konnten nicht ausgeführt werden, weil das Thier bald nach Beginn solcher Versuche äusserst unruhig wurde, lebhaft presste, ab und zu auch erbrach, kurz durch allerlei Zeichen kund gab, dass solche hoch concentrirte Lösungen für den Magen nicht mehr erträglich waren.

Ob die Resorptionsgrösse des Jodalkali in höheren Concentrationen ebenfalls eine Abnahme erfährt, ist wahrscheinlich, konnte jedoch durch Versuche nicht erwiesen werden, da das Thier schon bei 10 % igen Lösungen sehr unruhig war, und starke Hyperämie der Magenschleimhaut sich zeigte. Höhere Concentrationen hätten daher sicher das Leben resp. die Gesundheit des Thieres durch örtliche und eventuell auch resorptive Vergiftung (Jodintoxikation) gefährdet.

II. Resorption aus alkoholischen Lösungen.

Die Versuche mit alkoholischen Lösungen wurden genau in derselben Weise angestellt, wie jene mit wässerigen Lösungen, nur mit dem Unterschiede, dass den wässerigen Lösungen ein entsprechender Zusatz von Alkohol gemacht wurde und zwar überall der gleiche, nämlich 20 Volum-Procente. Die Resultate enthalten die folgenden drei Tabellen.

Tab. 4. **Traubenzucker-Alkohol.**

Datum	Eingeführt		Resorbirt		Bemerkungen
	in g	in %	in g	in % der eingef. Menge	
28. April 1890	7,5	5	0,70	9,36	Magenschleimhaut stark geröthet
14. „ „	15,0	10	2,86	19,06	„ „ „
2. Juli „	22,5	15	3,88	17,28	„ „ „
23. April „	30,0	20	4,44	14,80	„ „ „

Tab. 5. **Pepton-Alkohol.**

Datum	Eingeführt		Resorbirt		Bemerkungen
	in g	in %	in g	in % der eingef. Menge	
19. Nov. 1890	7,5	5	0,80	16,66	Magenschleimhaut stark geröthet
3. Dec. „	15,0	10	1,77	11,80	„ zieml. „ „
29. April 1891	22,5	15	3,78	16,80	„ „ „ (Schleim)
13. Mai „	25,5	17	3,36	13,18	„ „ „

Digitized by Google

Tab. 6. **Jodnatrium-Alkohol.**

Datum	Eingeführt		Resorbirt		Bemerkungen
	in g	in %	in g	in % der eingef. Menge	
6. Juni 1891	1,5	1	0,16	10,50	Magenschleimhaut geröthet (Schleim)
10. April „	4,5	3	0,46	10,22	„ „ „
22. „ „	7,5	5	1,01	13,50	„ „ „

Dass der Alkoholzusatz sehr beschleunigend auf die Resorption von Chloral und Zucker wirke, wurde bereits von Tappeiner gefunden und von Segall bestätigt. Die hier niedergelegten Versuche zeigen diesen Einfluss in sehr beachtenswerther Weise. Bei allen drei Substanzen (Zucker, Pepton und Jodnatrium) hat der Zusatz von 20% Alkohol die Resorption um das Fünffache erhöht oder — anders ausgedrückt — die Resorptionsschwelle ganz bedeutend herabgesetzt. Die Resorption ist bei 5%igen alkoholischen Lösungen von Traubenzucker und Pepton ebenso hoch wie bei 15%igen wässerigen Lösungen, und eine 1%ige alkoholische Jodnatriumlösung verhält sich in diesem Punkte wie eine 5%ige wässerige. Die Resorption nimmt dann auch bei alkoholischen Lösungen mit der Concentration der Lösung zu, um dann bei höherer Concentration wenigstens bei Zucker- und Peptonlösungen, mit denen die Versuche in grösserer Breite ausgeführt werden konnten, ganz analog den wässerigen Lösungen wieder abzunehmen. Bei Traubenzucker liegt diese Grenze bei 10%, bei Pepton bei 15% Concentration der Lösung. Die Abnahme ist wie bei den wässerigen Lösungen durch die Schädigung der Schleimhaut bedingt, wie das unruhige Verhalten des Thieres während des Versuches und das hyperämische Aussehen der Schleimhaut zu Ende des Versuches deutlich kund gab. Die Abnahme erscheint früher, weil bei den alkoholischen zwei reizende resp. entzündungerregende Stoffe zusammengewirkt haben, die Versuchssubstanz und der Alkohol. Der Grund, weshalb die Abnahme bei den Zuckerversuchen früher erscheint als bei den Peptonversuchen, dürfte vielleicht in der einhüllenden Wirkung zu suchen sein, welche den colloiden Stoffen, also auch dem Pepton, eigen ist, worüber in Abschnitt V. noch weiter die Rede sein soll.

Digitized by Google

III. Resorption wässeriger Lösungen bei Zusatz von örtlich reizenden Stoffen (Gewürzen).

Es erhebt sich nun die Frage, wie bewirkt der Alkohol die bessere Resorption des Zuckers, Peptons und Jodnatriums? Um diese Frage beantworten zu können, muss zunächst das Verhalten des Alkohols selbst bekannt sein. Wird er besser oder schlechter von der Magenwand resorbirt als die genannten Stoffe?

In allen alkoholischen Resorptionsversuchen wurde neben den genannten drei festen Stoffen auch der Alkohol quantitativ bestimmt, indem sowohl von der zu injicirenden als auch von der nach dem Versuche aus dem Magen entnommenen Flüssigkeit eine bestimmte Quantität der Destillation unterworfen wurde. Das specifische Gewicht des Destillats, durch Wägung bestimmt bei 15° C., musste auf den Alkoholgehalt schliessen lassen.

Es fanden sich nun niemals mehr quantitativ bestimmbare Mengen im Destillate, häufig war sogar auch keine qualitative Reaction (Jodoformreaction) zu erhalten.

Der Alkohol ist also während der zweistündigen Aufenthaltszeit im Magen factisch bis auf die letzten Spuren resorbirt worden, ein Ergebniss, das bereits Tappeiner und Segall erhalten hatten, und das für den Werth des Alkohols als Nahrungsstoff namentlich in jenen Fällen, wo es gilt, rasch einzugreifen, hochbedeutsam ist. Der Alkohol ist der einzige Nahrungsstoff, der bereits im Magen, ohne Vorbereitungen erfahren zu müssen, rasch und vollständig resorbirt wird. Er steht in dieser Beziehung zu allen anderen im Gegensatze, die es günstigsten Falles in hoch concentrirten Lösungen, wie sie gewöhnlich im praktischen Leben gar nicht vorkommen, zu einer stärkeren Resorption bringen. Es ist nicht unmöglich, dass ein grosser Theil der günstigen Wirkungen, welche die Aerzte den alkoholischen Genussmitteln in chronischen wie namentlich auch in acuten Schwächezuständen (Collaps) zuschreiben, auf diese Eigenschaft des Alkohols zurückzuführen ist.

Die grosse Leichtigkeit, mit der der Alkohol resorbirt wird, scheint auch eine Erklärung für die Beförderung der Resorption anderer Stoffe, die gleichzeitig sich mit ihm in der Lösung befinden,

Digitized by Google

zu bieten. Es wäre denkbar, dass diese an sich schwer resorbirbaren Stoffe in dem lebhaften Strom, mit dem der Alkohol durch die Magenwand hindurchdringt, mit fortgerissen würden. Eine solche Begünstigung der Diffusion ist auch von Rumpf[1]) durch Diffusionsversuche nachgewiesen. Wenn er eine 10%ige wässerige Lösung von Jodkalium einer 1%igen Stärkekleisterlösung, durch welche ein galvanischer Strom von 12 Mill. Ampère geführt wurde, beide durch eine Pergamentwand geschieden, gegenübersetzte, so trat die Jodreaction erst 8—10 Minuten nach Beginn des Versuches ein. Wenn hingegen der wässerigen Jodkaliumlösung 10 Volumprocente Alkohol zugesetzt wurden, so waren die ersten übergetretenen Jodkaliummengen schon nach 1—2 Minuten an der Bläuung des Stärkekleisters kenntlich. Aehnlich verhielt sich ein Zusatz von 10% Glycerin, der die Reaction nach 3—4 Minuten auftreten liess. Rumpf prüfte daraufhin durch einen Versuch, ob die für die Diffusion gefundenen Erscheinungen auch für die Resorption Giltigkeit haben. Die Versuche waren derart, dass in Pausen von 1 Stunde fünfmal, und zwar jedesmal eine Minute, mit 15 ccm wässeriger 10%iger Jodkaliumlösung gegurgelt wurde. In der 24stündigen Harnmenge (1800 ccm) fanden sich 0,1157 Jod. Unter denselben Cautelen wurde 14 Tage später gegurgelt. Das Gurgelwasser bestand aus 10%iger wässeriger Lösung von Jodkalium und einem Zusatz von 10% Alkohol und 10% Glycerin. In der 24stündigen Harnmenge war enthalten 0,1654 Jod. Rumpf empfiehlt deshalb allen Substanzen, welche auf Schleimhäute eine mehr als ganz oberflächliche Wirkung entfalten sollen, Glycerin oder Alkohol in gewissen Procentverhältnissen (5—10%) zuzusetzen.

Die Beförderung der Resorption durch Alkohol (und Glycerin), welche von Rumpf für die Pharynxwand und von Tappeiner, Segall und mir in umfassender Weise für die Magenschleimhaut gefunden wurde, lässt sich indes nicht bloss durch Beeinflussung der Diffusion, sondern noch in anderer Weise erklären. Alkohol (und Glycerin) sind bereits in kleinen Mengen, 5- bis 10%ig, Substanzen, welche örtlich stark reizen. Es wäre daher möglich, dass dieselben auch durch Erzeugung von Hyperämie und Erregung

1) Ueber Diffusion und Resorption, Deutsche med. Wochenschr. 1889, S. 877.

Digitized by Google

von sensiblen Nerven oder der resorbirenden Zellen selbst die Resorption befördern könnten. Diese Möglichkeit würde sehr an Wahrscheinlichkeit gewinnen, wenn es nachzuweisen gelänge, dass die Resorption in gleicher Weise eine Beförderung auch durch andere Substanzen (Gewürze) erführe, welche starke örtliche Reizung in so geringen Mengen setzen, dass von einer Begünstigung der Diffusion im Sinne Rumpf's nicht mehr die Rede sein könnte, auch wenn dieselben vom Magen gut resorbirt würden. Von diesem Gedankengange geleitet, habe ich nun eine Reihe von örtlich reizenden Substanzen (Gewürzen) auf ihren Einfluss bei der Resorption untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 S. 293 niedergelegt. Eine Uebersicht über die gewonnenen Resultate habe ich in Tabelle 8 zusammengestellt und zum besseren Vergleich die für wässerige und alkoholische Lösungen gleicher Concentration gefundenen Resorptionszahlen beigefügt.

Tab. 8.

	Zucker 5 proc. Lösung	Pepton 5 proc. Lösung	Jodnatrium 3 proc. Lösung
	resorbirt in %		
Wasser	2,0	2,7	2,2
„ + 20 % Alkohol	9,4	10,7	10,2
„ + 2 % Kochsalz	7,0	—	—
„ + ½ Tropf. Senföl	—	—	14,0
„ + 2 „ Pfefferminz	14,0	13,0	—
„ + 0,4 Piper alb.	9,3	—	—
„ + 0,15 Orexin. hydrochl.	38,8	6,9	—

Ein Blick auf die Tabelle zeigt, dass alle in Versuch gezogenen Substanzen in durchschnittlich gleichem Grade wie der Alkohol die Resorption von Zucker, Pepton und Jodkali gefördert haben. Damit wird es in hohem Grade wahrscheinlich, dass diese Erscheinung bei allen Substanzen auf die gleiche Ursache zurückzuführen ist.

Allen diesen Substanzen, dem Alkohol, Kochsalz, Senföl, Pfeffer und Pfefferminzöl nun ist eine Eigenschaft gemeinsam: die starke örtliche Reizung, welche schon lange bekannt ist und therapeutische Verwerthung findet (Stomachica). Sie kam auch bei diesen Versuchen in der lebhaften Röthung der Schleimhaut zum Ausdruck. Auch das Orexin machte in dieser Beziehung keine Ausnahme, die

Digitized by Google

Tab. 7. **Zucker.**

Datum	Art der Lösung	Eingeführt in g	Eingeführt in %	Resorbirt in g	Resorbirt in % der eingef. Menge	Bemerkungen
7. März 1890	Wasser	7,5	5	0,15	2,0	
18. April „	„ + 20 % Alkohol	7,5	5	0,70	9,4	Magenschleimhaut stark geröthet
22. März 1892	„ + 2 % Kochsalz	7,5	5	0,52	7,0	„ „ „ (Brechreiz, Unruhe)
11. August „	„ + 2 Tr. Pfefferminz	7,5	5	1,05	14,0	„ ziemlich „ „
9. „ „	„ + 0,4 Piper alb.	7,5	5	0,70	9,3	
5. Januar „	„ + 0,15 Orex.hydrochl.	7,5	5	2,76	38,8	„ sehr „ „
	Pepton.					
5. Sept. 1890	Wasser	7,5	5	0,28	2,7	
19. Nov. „	„ + 20 % Alkohol	7,5	5	0,80	10,7	Magenschleimhaut stark geröthet
5. Dec. 1891	„ + 2 Tr. Pfefferminz.	7,5	5	0,98	13,1	„ „ „
18. Juli 1892	„ + Orexin. hydrochl.	7,5	5	0,52	6,9	„ „ „
	Jodnatrium.					
1. April 1891	Wasser	4,5	3	0,11	2,2	Magenschleimhaut etwas geröthet
10. „ „	„ + 20 % Alkohol	4,5	3	0,46	10,2	„ „ (Schleim)
2. August 1892	„ + ½ Tropf. Senföl	4,5	3	0,63	14,0	„ „

Digitized by Google

Röthung der Magenschleimhaut, welche bei den Versuchen mit ihm zu beobachten war, war noch stärker wie bei den (andern) Gewürzen, die es ja auch durch den ausserordentlich scharfen Geschmack übertrifft. Es liegt demnach gar kein Grund vor, dieser Substanz eine besondere Stellung unter den sogenannten Stomachicis zuzuerkennen.

In dieser örtlichen Reizung ist sicher auch die Ursache der so ungemein grossen Förderung der Resorption zu suchen. Worin sie des Näheren besteht, lasse ich dahingestellt, speciell ob die constant vorhandene Folge (die Hyperämie) allein genügt, oder ob auch directe, noch nicht näher zu bezeichnende Einflüsse auf die resorbirenden Zellen hierbei im Spiele sind. Im Laufe der Untersuchungen sind mir mehrfache Fälle vorgekommen, wo starke, fast als entzündlich zu bezeichnende Röthung der Schleimhaut keine Zunahme, ja sogar Abnahme der Resorption zur Folge hatte. Ich verweise namentlich auf die Versuche mit hoher Concentration der Zucker- und Peptonlösungen.

Diese Beobachtungen würden entschieden dafür sprechen, dass Hyperämie allein noch nicht als zur Beförderung der Resorption ausreichend anzusehen sei, wenn sie nicht die Deutung zuliessen, dass es sich in diesen Fällen um eine andere Art von Hyperämie, ich meine, eine schon an Entzündung streifende, gehandelt habe.

Die nachgewiesen grosse Förderung der Resorption durch die verschiedenen Arten von Substanzen scheint mir sehr bemerkenswerth für die Bedeutung dieser Stoffe als Genussmittel (Gewürze) und Magenmittel (Stomachica) zu sein. Soweit ich die Litteratur übersehe, wurde sie bisher kaum in Erwägung gezogen. In all den so überaus zahlreichen Untersuchungen, welche namentlich in den letzten Jahren über den Einfluss dieser Stoffe auf die Magenthätigkeit erschienen sind, wird nur die Appetitanregung, die Vermehrung der Secretion und die Erhöhung der motorischen Function in Erörterung und Untersuchung gezogen. Die gewonnenen Ergebnisse sind bekanntlich sehr ungleich und oft geradezu widersprechend ausgefallen und jedenfalls als zureichend anzusehen, um die auch dem Laien bekannten appetit- und verdauunganregenden Wirkungen

Digitized by Google

dieser Stoffe als Zusatz bei Nahrungsmitteln und in ihrer therapeutischen Anwendung befriedigend erklären zu können.

Durch meine Untersuchungen wird nun eine neue Seite der Wirkungsweise dieser Substanzen aufgedeckt, welche sich in willkommener Weise zu den bisher allein ins Auge gefassten hinzugesellt und im Verein mit diesen hinreichen dürfte, die alten Erfahrungsthatsachen zu erklären und die weitere Anwendung dieser Mittel als Gewürze und Stomachica zu rechtfertigen.

Bei der Begründung der hohen Bedeutung der Förderung der Resorption durch Reizmittel dürften besonders die folgenden Gesichtspunkte in Betracht kommen. Die Concentration, in der sich Salze, Zucker, Pepton u. s. w. bei der Verdauung im Magen befinden, ist nur eine geringe. Sie darf schon wegen der Schädigung, welche die Schleimhaut durch concentrirte Lösungen erfährt, keinen hohen Grad erreichen und wird sicherlich durch die bei der Nahrungsaufnahme reichlich abgesonderten Drüsensecrete und die gewöhnlich bald nachfolgende Zufuhr von Getränken so vermindert, dass die Concentration unter 5% bleibt. Nun wird aus 5% igen Lösungen nur wenig resorbirt (2%), die Fortschaffung der für die Resorption fertig gestellten Substanzen geschieht also, wenn keine Gewürze d. i. örtlich reizende Stoffe zugegen sind, fast ausschliesslich nur durch die Ueberführung in den Darm. Erst, wenn Gewürze zugegen sind, greift jetzt auch die Resorption von Seiten der Magenschleimhaut unterstützend ein. Dieser Umstand ist sowohl für jene Störungen der Magenverdauung, welche lediglich in einer Ueberfüllung des Magens mit Speisen begründet sind, wie jene, welche auf wirklicher Erkrankung insbesondere leichten Grades beruhen, in mehrfacher Beziehung von günstigem Einfluss. Ich nenne zunächst die sich unmittelbar daraus ergebende raschere Entleerung des Magens als solche und die Entlastung seiner motorischen Functionen. Ferner vermag die schnellere Entfernung von Verdauungsproducten, speciell von Peptonen, auch den Fortgang der Verdauung zu beschleunigen, da deren Anhäufung bekanntlich hemmend auf die Verdauung einwirkt. Nicht minder wird durch die raschere Fortschaffung von Zucker und Pepton u. s. w. die Ausbildung von Gährungen unterdrückt, indem den Erregern das gährungsfähige Material entzogen wird,

Digitized by Google

was besonders bei jenen Störungen, wo die Entleerung gegen den Darm hin (Magenerweiterung) und die Secretion der Salzsäure ungenügend ist, in Betracht kommt. Endlich wäre es möglich, dass der bei jeder Mahlzeit unter der Wirkung der Gewürze durch die Magenschleimhautzellen dringende breite Strom von Salzen und sonstigen Nährstoffen einen günstigen Einfluss nutritiver Art ausübe, der die Schädigung (Ueberanstrengung) durch gewohnheitsmässige Ueberfüllung des Magens und eigentliche pathologische Störungen milderte und ausgliche.

Noch in einer anderen Hinsicht hat die resorptionsbefördernde Wirkung der Gewürze grosse Bedeutung, nämlich bei der Aufnahme von Genuss- und Arzneimitteln. Die Gewürze verhindern einmal die so häufigen, störenden, localen Einwirkungen (Erbrechen u. dgl.), welche in Folge des langen Verweilens derartiger Mittel an der Applicationsstelle eintreten können. Die Gewürze beschleunigen aber auch den Eintritt der resorptiven Wirkung von Arzneimitteln. Scharf beobachtende Aerzte haben dies auch bereits erkannt. Ich brauche nur auf die interessanten Mittheilungen von William Murell[1]) zu verweisen, der empfiehlt, Nitroglycerin mit Zusatz von Tinct. Capsici und Pfefferminz zu verordnen, weil dann die Wirkung stomachal fast ebenso rasch eintritt, wie bei dem dampfförmigen Amylnitrit von der Lunge aus. Man wird nunmehr ganz allgemein die Vorschrift aufstellen können, dass Arzneistoffe, welche stomachal gegeben werden und möglichst rasch zur Wirkung kommen sollen, in spirituöser Lösung, wo möglich noch mit Zusatz von Gewürzen verordnet werden sollen.

IV. Resorption wässeriger Lösungen bei Zusatz von Bittermitteln.

Der hervorragende resorptionsbefördernde Einfluss der örtlich reizenden Stoffe (Gewürze) legte es nahe, auch die Bitterstoffe in den Bereich der Untersuchung zu ziehen. Dieselben unterscheiden sich bekanntlich von den ersteren Stoffen durch den Mangel einer allgemeinen örtlichen Reizwirkung, sie haben aber mit ihnen die Eigenschaft gemein, Leukocytose zu erregen und damit den cellulären

1) Die systemat. Behandlung der Angina pectoris mit Nitroglycerin. Therap. Monatsh. 1890, S. 533 u. 534.

Digitized by Google

Nährstofftransport zu fördern[1]). Es könnte daran gedacht werden, dass diese Eigenschaft auch bei der resorptionsbefördernden Wirkung der Gewürze ursächlich in Betracht käme; denn eine vermehrte Ausfuhr aus den Leukocyten-Depôts des Verdauungskanals im Sinne Hofmeister's könnte auch ein rascheres Zuströmen von Bildungsmaterial (Peptonen) aus der Magenhöhle zu ihnen bedingen. Sehr wahrscheinlich erscheinen allerdings nach den bereits bekannten Thatsachen solche Beziehungen nicht; denn einmal erstreckt sich die resorptionsbefördernde Wirkung der Gewürze auf alle Kategorien von Nahrungsstoffen: Salze, Zucker, Peptone, gleichmässig, während die Leukocytose nur auftritt, wenn Eiweiss und eiweissähnliche Stoffe (Peptone) zur Resorption gelangen. Zweitens bewirken die Salze der Alkalien und der Aethylalkohol nach Pohl keine Leukocytose, während die Resorptionsförderung auch diesen Stoffen nach meinen Untersuchungen annähernd in gleicher Weise eigen ist wie den Gewürzen im engeren Sinne. Ich habe nun vier Versuche mit Bittermitteln angestellt, zwei mit reinem Natrium cetraricum, von Merck bezogen, zwei mit Infus. Quassiae. Die Versuchslösungen waren bei Zucker und Jodnatrium 5%ig, bei Pepton 10%ig.

Tab. 9.

Datum	Art des Versuches	Eingeführt		Resorbirt		Bemerkungen
		in g	in %	in g	in % der eingef. Menge	
24 Feb. 1892	Traubenzuck. + Wasser + Natr. cetraric. 0,5	7,5	5	0,15	2,0	
13. Juni „	Pepton + Wasser + Natr. cetraric. 0,5	15	10	0,60	4,0	Magenschleimh. etw. geröth.
9 Mai „	Jodnatrium + 150 Infus. Lig. Quass. (5 : 100)	7,5	5	0,32	4,3	„ „ „
20. „ „	Jodnatrium + 150 Infus. Lig. Quass. (2 : 100)	7,5	5	0,66	8,8	„ stark „

1) Pohl, Arch. f. exp. Pathol. Bd. 25 S. 31.

Digitized by Google

Die Resultate sind in folgender Tabelle mit den Resorptionsgrössen aus wässerigen Lösungen gleicher Concentrationen in Vergleich gezogen.

Tab. 10.

Es wurden resorbirt in % aus Lösungen von	Zucker (5proc.)	Pepton (10proc.)	Jodnatrium (5proc.)
Einfache wässerige Lösung	2,0	4,5	10,9
Zusatz von 0,5 g Natrium cetraric.	2,0	4,0	—
Infus. Quassiae 2 : 100 Aq.	—	—	8,8
„ „ 5 : 100 „	—	—	4,3

Diese wenigen Versuche lassen doch mit ziemlicher Sicherheit erkennen, dass die Bitterstoffe die Resorption nicht gefördert haben. Das Cetrarin verhielt sich ziemlich indifferent, Quassiainfus wirkte sogar hemmend auf die Resorption, trotzdem es eine deutliche Hyperämie (Röthung) der Schleimhaut bewirkt hatte. Eine bereits früher angezogene Thatsache, dass Hyperämie schlechtweg keineswegs in allen Fällen nothwendig mit Resorptionszunahme verbunden ist.

V. Resorption aus schleimigen Lösungen.

Die Bedeutung der Schleimstoffe wird in den meisten Lehrbüchern der Arzneimittellehre sehr wenig gewürdigt. Meines Wissens hat zuerst Schmiedeberg[1]) in bestimmter Weise darauf hingewiesen, dass diesen colloiden, schwer diffundirenden Körpern eine besondere Bedeutung als einhüllende Mittel zukomme, indem sie die Einwirkung reizender und scharfer Agentien auf die Schleimhaut abzuschwächen und die Resorption anderer ihnen beigemischter, sonst leicht diffusibler Stoffe zu verzögern im Stande seien, mithin die seit langer Zeit übliche Anwendung, welche man von diesen Stoffen in der Praxis macht, wohl berechtigt sei. Eine nähere Erklärung, wie diese einhüllende Wirkung zu Stande kommt, hat Schmiedeberg nicht gegeben, sie lässt sich aber aus den bekannten Eigenschaften dieser Körper leicht ableiten. Die Eigenschaft der Lösungen dieser Körper, fadenziehend zu sein, zu schäumen und gallertig zu erstarren, deutet einen Zusammenhang von Moleculen bzw. Moleculgruppen (Micellen im Sinne Nägeli's) dieser Substanzen unter

1) Schmiedeberg, Grundriss der Arzneimittellehre. Leipzig 1883 S. 108.

Digitized by Google

einander derart, dass andere gleichzeitig mit ihnen gelöste Körper netzartig umfangen und in der That gewissermaassen eingehüllt werden. Die Folge davon ist eine Beschränkung der freien Beweglichkeit, wie selbe in den durch schleimige Stoffe bewirkten dauernden Suspensionen fester Körper, d. i. in der Emulsionsbildung, so instructiv zur Anschauung kommt. Für die reizmindernde Wirkung der Mucilaginosa ist die von Schmiedeberg angeführte Thatsache, dass der unangenehm sauere Geschmack von Säuren durch schleimige Stoffe, wie sie in natürlichen Limonaden bereits enthalten sind oder den Säurelösungen künstlich zugesetzt werden können, ganz wesentlich gemildert wird, als ein vollgültiger Beweis anzusehen.

Zur Stütze der Annahme, dass nicht bloss das Eindringen, sondern auch das Durchdringen, also die Resorption von Substanzen durch schleimige Stoffe verlangsamt wird, ist meines Wissens noch kein Experiment angestellt worden. Ich wollte die sich mir hier bietende Gelegenheit nicht entgehen lassen und habe den Einfluss einer Beigabe aller drei therapeutisch in Verwendung stehenden Mucilaginosa-Arten: Stärke, Gummi arabicum und Pflanzenschleim (von Radix Althaeae) auf die Resorption von Pepton und Jodnatrium geprüft. Die Prüfung bei Traubenzucker musste unterbleiben, weil die Bestimmung desselben durch den Umstand, dass die Mucilaginosa alkalische Kupferlösung reduciren und optisch activ sind, zu sehr an Genauigkeit verloren hätte.

Tabelle 11.

Datum	Art des Versuches	Eingeführt		Resorbirt		Bemerkungen
		in g	in %	in g	in % der eingef. Menge	
1. März 1893	Pepton + Mucilag. Gum. arab. Aq. āā.	22,5	15	0,4	1,77	—
25. Juli 1892	Pepton 3 g Stärke 150 Aq.	22,5	15	0,52	2,31	—
13. April „	Jodnatrium Mucilag. Gum. arab. Aq. āā.	7,5	5	0,02	0,26	—
31. Mai „	Jodnatrium 3 g Stärke 150 Aq.	7,5	5	0,04	0,53	—
26. April „	Jodnatrium Infus. Alth. (10 : 150)	7,5	5	0,12	1,60	—

Das Resultat aller Versuche ist ein einheitliches. Bei allen kam die Resorptionshemmung in ganz unerwarteter Weise zum

Digitized by Google

Ausdruck. Während aus der einfachen wässerigen 15%igen Peptonlösung nach bereits angeführtem Versuche 11,4% des gesammten Peptons resorbirt wurden, sank durch Beigabe von Stärke oder Gummi arabicum die Resorption auf 2,3% bzw. 1,8%. Noch stärker ist die Herabdrückung bei den Jodnatriumversuchen. Aus einer wässerigen 5%igen Lösung wurden, wie bereits angegeben, 11,0% des Eingeführten resorbirt, bei Zusatz von Stärke, Gummi und Althaeaschleim nur 0,5, 0,3 und 1,6%, so dass die Resorption bis zum 20fachen herabgesetzt erscheint.

Sehr bemerkenswerth ist, dass auch die Magensaftsecretion bei Beigabe der Mucilaginosa bedeutend geringer ist als bei Anwendung einfach wässeriger Lösungen, wie im folgenden Abschnitte noch näher dargelegt werden soll. Es ist dies ein weiterer Beleg für die Eigenschaft der Mucilaginosa, örtliche Reize abzuschwächen. Nach diesen Ergebnissen möchte ich es nicht mehr für gerechtfertigt halten, die Wirkung der Mucilaginosa in der geringschätzigen Weise zu beurtheilen, wie es bisher in den meisten Lehrbüchern und anderen Publikationen [1]) der Fall gewesen ist; denn es ist keine Frage, dass die für den Magen erwiesenen Eigenschaften (Wirkungen) der Mucilaginosa auch an anderen Applicationsorten zur Geltung kommen werden, wenn auch vielleicht nicht immer in dem hohen Grade wie im Magen. Ueber das Verhalten der Mucilaginosa im Dünndarm sind Untersuchungen im hiesigen Institute begonnen worden.

VI. Secretion der Salzsäure, Resorption des Wassers, Vergleichung der Resorption und Secretion des Magens mit jenen des Dünndarms.

In allen Versuchen wurde die Acidität der aus dem Magen entnommenen Flüssigkeit bestimmt, um hieraus Anhaltspunkte für die während der Versuche stattgehabte Secretion von Magensaft zu gewinnen. Es ist von vornherein anzunehmen, dass die erhaltenen Zahlen zu niedrig sind, und wir so die Acidität höher zu veranschlagen haben, als sie sich aus den gefundenen Werthen ergibt; denn wir haben zweifellos die alkalischen Secrete der Schleim- und

1) Z. B. H. Schulz, Therap. Monatshefte 1892, S. 62.

Digitized by Google

Speicheldrüsen zu berücksichtigen, durch welche ein Theil der Salzsäure neutralisirt wird. Der Salzsäuregehalt des Magensaftes des Versuchshundes, im nüchternen Zustande durch mechanische Reizung der Magenschleimhaut gewonnen, mehrere Male und zu verschiedenen, weit auseinander liegenden Zeiten, wurde constant gleich 0,25% gefunden. Unter der Annahme, dass diese Constanz auch während der Versuche erhalten geblieben sei, konnte sodann, da das Volumen der im Magen zu Ende der Versuche enthaltenen Flüssigkeit bekannt ist, die Menge des secernirten Magensaftes und das resorbirte Wasservolumen berechnet werden.

Sämmtliche einschlägigen, der Rechnung zu Grunde liegenden Zahlen sammt deren Ergebniss sind in folgender, alle Versuche enthaltenden Tabelle niedergelegt. Das Minuszeichen tragen in Colonne 6 diejenigen Werthe, bei denen das restirende, in Colonne 7 jene, bei denen das resorbirte Volumen kleiner war, als das eingeführte Volumen.

Tabelle 12.

Wässerige Lösungen.

Versuchsart	Gesammtvol. am End. d. Versuch.	HCl		Volumen des secern. Magens.	Restirendes Vol. nach Abzug von Magensaft und Glaubersalzlösg	Resorbirtes Volumen	Bemerkungen
		in %	in g				
5 % Zucker	330,9	0,15	0,52	208	97,9	52,1	
10 „ „	303,6	0,13	0,40	160	123,0	27,0	Magenschleimh. geröthet
15 „ „	355,4	0,13	0,46	184	151,4	1,4	„ „
20 „ „	353,1	0,11	0,39	156	177,1	— 27,1	„ stark „
30 „ „	370,0	0,11	0,40	160	190,0	— 40,0	„ „ „
5 „ Pepton	297,9	0,16	0,48	192	85,9	64,1	
10 „ „	360,9	0,23	0,83	332	8,9	141,1	
15 „ „	370,8	0,27	1,00	400	— 59,2	209,2	„ mäss. „
17 „ „	363,3	0,26	0,94	376	— 52,7	202,7	„ „ „ Schlm.
20 „ „	363,3	0,28	1,01	404	— 80,7	230,7	
0,66 Jodnatr.	426,5	0,11	0,47	188	208,5	— 58,5	
1 „ „	388,1	0,15	0,58	232	126,1	23,9	
5 „ „	489,1	0,18	0,86	345	105,1	44,9	Magenschleimh. etw. ger.
5 „ „	359,1	0,17	0,61	244	85,1	64,9	„ stark „
5 „ „	471,3	0,15	0,71	244	97,3	52,7	

Digitized by Google

Alkoholische Lösungen.

Versuchsart	Gesammtvol. am Ende d. Versuch.	HCl in %	HCl in g	Volumen des secern. Magens.	Restirendes Vol. nach Abzug von Magensaft und Glaubersalzlösg.	Resorbirtes Vollumen	Bemerkungen
5 % Zucker	303,7	0,15	0,46	144	139,7	10,3	Magenschleimhaut stark geröthet
10 „ „	303,7	0,13	0,39	156	127,7	22,3	„ „
15 „ „	355,4	0,14	0,50	200	135,4	14,6	„ „
20 „ „	353,1	0,13	0,46	184	149,1	0,9	„ „
5 „ Pepton	349,3	0,29	1,01	440	—120,9	270,9	„ „
10 „ „	339,6	0,19	0,66	264	105,7	44,3	„ zieml. stark „
15 „ „	380,1	0,29	1,10	440	— 99,9	249,9	„ „ „ Schleim
17 „ „	348,1	0,27	0,94	376	— 67,9	117,9	„ „ „ „
1 „ Jodnat.	507,8	0,18	0,91	364	103,8	46,2	„ „ „ „
3 „ „	418,5	0,18	0,75	300	88,5	61,5	„ „ „ „
5 „ „	536,3	0,16	0,85	344	162,3	- 12,3	„ „ „ „

Gewürze.

Versuchsart	Gesammtvol. am Ende d. Versuch.	HCl in %	HCl in g	Volumen des secern. Magens.	Restirendes Vol. nach Abzug von Magensaft und Glaubersalzlösg.	Resorbirtes Vollumen	Bemerkungen
5% Zuck. + 2% Kochsalz	356,4	0,06	0,21	84	272,4	—122,4	Magenschlh. strk. geroth.
5 „ „ + 0,4 Pip. alb.	303,0	0,09	0,27	108	165,0	— 15,0	
5 „ „ + II gutt. Ol. Menth.	233,2	0,17	0,40	160	43,9	106,1	„ „ „
5 „ „ 0,15 Orex. hydrochl.	247,1	0,21	0,52	208	9,1	140,9	„ sehr „ „
5 „ Pept. + 0,15 Orex. „	302,1	0,18	0,54	216	56,1	93,9	„ „ „ „
5 „ „ + II. gutt. Ol. Menth.	358,8	0,20	0,72	288	40,8	109,2	„ „ „
3 „ Jodnatr. + ½ gutt. Ol. Sinapis	444,7	0,09	0,40	160	254,7	—104,7	„ „ „

Bitterstoffe.

Versuchsart	Gesammtvol. am Ende d. Versuch.	HCl in %	HCl in g	Volumen des secern. Magens.	Restirendes Vol. nach Abzug von Magensaft und Glaubersalzlösg.	Resorbirtes Vollumen	Bemerkungen
5% Zuck. + 0,5 Natr. cetr.	385,3	0,11	0,42	168	187,3	— 37,3	
10 „ Pepton + 0,5 „ „	380,0	0,14	0,53	214	166,0	— 16,0	Magenschleimh. etw. ger.
5 „ Jodnatr. + Infus. Ligni Quassiae (5 : 100)	463,5	0,14	0,65	260	173,5	— 23,5	„ „ „

Digitized by Google

Schleimstoffe.

Versuchsart	Gesammtvol. am Ende d. Versuch.	HCl in %	HCl in g	Volumen des secern. Magens.	Restirendes Vol. nach Abzug von Magensaft und Glaubersalzlösg.	Resorbirtes Vollumen	Bemerkungen
15% Pepton + 3 g Stärke 150 Aq.	332,7	0,18	0,58	232	70,0	80,0	
5 „ Jodnatr. + 2% Strk.	421,9	0,10	0,42	168	223,9	— 73,9	
5 „ „ + Mucil. āā 75	558,7	0,14	0,78	312	216,0	— 66,0	
5 „ Jodnat. + Inf. Alth. (10 : 150)	444,6	0,12	0,53	212	202,6	— 52,6	

Betrachten wir zunächst die Secretion. Dieselbe ist im Allgemeinen sehr gross, das Volumen der injicirten Lösung fast immer übersteigend. Ein Theil dieser Secretion ist auf den Reiz des im Pylorus steckenden Ballons zu schieben. Ich habe die Grösse dieser mechanischen Reizung in der Weise zu bestimmen versucht, dass ich den Hund nach Einführung des Ballons zwei Stunden in derselben Position verweilen liess, wie bei den übrigen Versuchen. Nach Verlauf dieser Zeit wurden 20 ccm schwefelsaurer Natronlösung injicirt, enthaltend 0,262 % SO_3, und Proben entnommen. Der HCl-gehalt war 0,12%, der SO_3-gehalt 0,13%; da der Procentsatz der entnommenen Flüssigkeit an SO_3 nur halb so gross war, wie der der eingeführten, musste diese im Magen um das doppelte verdünnt worden sein, mithin betrug die Secretion die Hälfte (20 ccm).

Bei den wässerigen Lösungen ist die Secretion bei den Zuckerversuchen am kleinsten, sie nimmt ab mit der Concentration, doch nicht proportional. Sie ist bei 5 % 208 ccm, bei 10 % 160 ccm und nimmt dann nicht weiter ab.

Die Secretion ist auffällig gross und nimmt zu bei den wässerigen Peptonlösungen mit der Concentration von 192 ccm bei 5% auf 400 ccm bei 17—20%.

Eine Mittelstellung nimmt die Secretion ein bei den wässerigen Jodnatriumlösungen. Sie wächst mit der Concentration doch nicht sehr bedeutend von 188 ccm bei 0,7%igen auf 244—345 ccm bei 3,0—5,0%igen Lösungen.

Digitized by Google

Vergleichen wir nun die bisher erörterten Secretionsverhältnisse für den Magensaft mit jenen, welche Röhmann[1]) an Vella'schen Dünndarmfisteln für die Secretion des Darmsaftes bei wässerigen Traubenzucker- und Peptonlösungen in Concentrationen von 0,5 bis 3,0% gefunden hat, so finden wir eine überraschende Uebereinstimmung in vielen Beziehungen.

Zunächst ist auch in Röhmann's Versuchen die Secretion sehr gross, die Menge der eingefüllten Lösungen (20 ccm) meist erreichend oder übertreffend. Die Secretion ist ferner wie beim Magen am geringsten bei Traubenzuckerlösung, am grössten bei Peptonlösung. Sie nimmt wie beim Magensaft ab in steigender Concentration bei Traubenzucker, hingegen zu bei Pepton.

Uebergehend zu den alkoholischen Lösungen zeigt sich die Secretion etwas grösser als bei wässerigen Lösungen und nimmt mit der Concentration mässig zu, von 144—200 ccm. Bei Pepton erreicht die Secretion gleich bei 5% den höchsten überhaupt erhaltenen Werth 440, nimmt aber dann nicht mehr zu. Bei alkoholischer Jodnatriumlösung ist die Secretion höher als bei wässeriger 364 ccm, nimmt aber nicht mehr zu mit der Concentration.

Man sieht, der Alkohol hat überall die Secretion erhöht, aber nicht besonders stark, die grösste Leistung (bei 5% Pepton) ist nicht wesentlich höher als die von concentrirteren wässerigen Peptonlösungen allein.

Sehr auffallend ist die Wirkung der Gewürze auf die Secretion des Magensaftes. Nur bei den Peptonlösungen finden wir die Secretion etwas grösser, nämlich 216 ccm und 228 ccm gegenüber 192 ccm bei einfach wässeriger Lösung. Bei Zucker- und Jodnatriumlösung ist sie sogar constant erheblich vermindert, nur der Versuch mit Orexin macht insoferne eine Ausnahme, als bei ihm die Secretion sich gleich geblieben ist, wie bei einfacher wässeriger Lösung.

Meist verringert ist die Secretion auch bei den wenigen Versuchen mit Bittermitteln, ebenso ist die Secretion meistens erheblich herabgedrückt bei den Schleimstoffen. Sie sank z. B. bei 15%iger

1) Ueber Secretion u. Resorption im Dünndarm, Pflüger's Arch. Jahrg. 1877 Bd. 41 S. 411.

Digitized by Google

Peptonlösung mit Stärkekleister auf 232 ccm gegenüber 400 bei der einfachen wässerigen Lösung gleicher Concentration. Die Herabminderung ist wohl nur so zu deuten, dass der Zusatz eines Schleimstoffes den durch die angewandte Lösung gesetzten secretionsbedingenden Reiz abgestumpft hat.

Was weiter die Resorption des Wassers anbelangt, so ist diese leider nicht genau zu bestimmen. Das zu Ende der Versuche gefundene restirende Volumen, nach Abzug des secernirten Magensaftes und der Glaubersalzlösung, ist nicht einfach als Rest der nicht zur Resorption gelangten injicirten Flüssigkeit anzusehen; denn ausser dem eigentlichen Magensafte sind dem Mageninhalte jedenfalls noch andere Secrete, insbesondere jene der Schleim- und Speicheldrüsen beigemischt.

Um die Menge dieser Secrete zu bestimmen, konnte bedauerlicher Weise keine zuverlässige Methode ausfindig gemacht werden. Infolgedessen entzieht sich auch die Frage, ob ausser diesen Secreten nicht auch Wasser in Folge eines osmotischen Austausches, der bei der Resorption der gelösten festen Stoffe etwa stattgefunden hat, in den Magen eingetreten ist, völlig der Discussion.

Wenngleich nun in Folge dieser Umstände die für die Resorption des Wassers berechneten und in der Tabelle aufgeführten Zahlen mit grosser Unsicherheit behaftet sind und insbesondere kleiner erscheinen müssen als sie in Wirklichkeit sind, so mögen doch einige besonders auffällige Ergebnisse, die aus ihnen hervorgehen, im Folgenden angeführt werden.

Die Wasserresorption zeigt sich am stärksten bei wässerigen und alkoholischen Peptonlösungen; hier ist nicht bloss vielfach das injicirte Volumen (150 ccm), sondern es sind auch noch beträchtliche Secretmengen (bis zu 120 ccm) resorbirt worden. Die Resorption nimmt bei den wässerigen Lösungen mit der Concentration zu. Ebenso verhält es sich mit den wässerigen Jodnatriumlösungen. Umgekehrt ist es bei den Zuckerlösungen, hier nimmt die Resorption mit der Concentration ab.

Eine verstärkte Resorption haben ferner fast alle Versuche mit Gewürzen ergeben. Es unterliegt keinem Zweifel, dass die gesteigerte Resorption von Wasser mit der Schweissbildung im engen Zusammen-

Digitized by Google

hang steht. Meine Versuche dürften daher der Ansicht[1]) wesentliche Stütze gewähren, dass die schweisstreibende Wirkung gewisser Theesorten insoferne durch ihren Gehalt an ätherischen Oelen bedingt ist, als letztere raschere Resorption des Wassers zu Stande bringen.

Sehr wenig Wasser wurde umgekehrt in den Mucilaginosa-Jodnatrium-Versuchen resorbirt. Das restirende Volumen bei einfacher wässeriger 5%iger Lösung ist im Durchschnitt von zwei Versuchen 91 ccm, bei den Mucilaginosa-Versuchen 203—204 ccm entsprechend der gleichfalls verringerten Resorption der festen Bestandtheile.

Sieht man von der Ausnahme der wässerigen Zuckerlösung ab und lässt man die Secretion von Speichel und Schleim unberücksichtigt, so nimmt die Resorption des Wassers und der festen Bestandtheile mit der Concentration der Lösungen zu, aber erstere langsamer, so dass die Concentration, in der die festen Stoffe durch die Magenwand treten, zunimmt.

Tabelle 13.

In den Magen eingeführte Lösung	Concentration, in welcher die resorbirte Lösung den Magen nach der 2. Stunde verlässt
Pepton 5 %	0,44 %
„ 10 „	0,48 „
„ 15 „	1,21 „
„ 17 „	1,66 „
„ 20 „	1,70 „

Ein Gleiches hat Röhmann, dessen Tab. 14 ich zum Vergleiche reproducire[2]), für Rohr- und Traubenzucker im Dünndarm gefunden.

Tabelle 14.

In den Darm eingefüllte Lösung	Concentration, in welcher die resorbirte Lösung den Darm verlässt in Stunde	
	I.	II.
Traubenzucker 1 %	1,25	1,23
2 „	2,20	1,94
3 „	3,30	2,64
Rohrzucker 0,5 „	0,77	0,61
1 „	1,09	0,78
2 „	1,97	1,58

1) Vergl. Schmiedeberg, Grundriss der Arzneimittellehre. Leipzig, 1883, S. 107.

2) a. a. O. S. 462.

Digitized by Google

Trotz dieser Analogien zwischen den Verhältnissen bei Magen und Dünndarm darf nicht ausser Acht gelassen werden, dass auch grosse Unterschiede vorhanden sind.

Die Resorption im Darm ist bei sehr niederen Concentrationen, 0,5%, am vollkommensten. Für Rohr- und Traubenzucker gilt dies in idealer Weise; denn diese Körper verschwinden bereits in einer Stunde bis auf Spuren, etwas geringer ist die Resorption beim Pepton. Die Resorption nimmt nun mit steigender Concentration relativ ab, bei 5% Traubenzucker treten schon bedeutende Störungen in der Darmfunction auf, ob auch bei anderen Substanzen, wurde nicht untersucht, ist aber wahrscheinlich. Beim Magen beginnt eine nennenswerthe Resorption erst bei 5% (3% bei Jodnatrium), dieselbe nimmt dann zu (absolut und relativ) bis zu 20%, erreicht aber trotzdem nicht das Ideal, wie es im Darm bei niederer Concentration besteht: dort wird alles oder nahezu alles resorbirt, also 100%, hier nur 13—20%, also im besten Falle 1/5. Von 20% an tritt wieder eine Verschlechterung (Störung) der Function ein (sicher wenigstens bei Traubenzucker), gerade wie im Darm bei 3—5%.

Der Magen erträgt also ausserordentlich höhere Concentrationen von Nährstofflösungen als der Darm. Eine Thatsache, welche die Function des Magens, ein Reservoir zu sein, welches die eingeführte Nahrung in Empfang nimmt, um allmählich in gehöriger Verdünnung den flüssigen Inhalt (Chymus) in den Darm zu entlassen, in helles Licht setzt.

München, den 19. April 1893.

Eine Mittheilung von Merings: „Ueber die Function des Magens" (Therap. Monatsh. No. 5, Mai 1893) ist erst während der Correctur vorliegender Arbeit erschienen und konnte daher nicht mehr berücksichtigt werden.

Digitized by Google

Erfahrungen über Albumosen und Peptone.

Von

W. Kühne.

IV.

Nochmals Herr Pekelharing und die Peptone.

Seit dem Erscheinen der I. Abtheilung dieser Abhandlungen[1]) hat Herr Pekelharing[2]) behauptet, die nach meiner neuerdings ausführlich mitgetheilten Methode dargestellten Pepsin-Peptone enthielten noch Albumosen, deren Abscheidung ihm sowohl durch Metaphosphorsäure wie durch Trichloressigsäure gelungen sei. Der letztere Niederschlag insbesondere werde in neutralisirter oder alkalischer Lösung nicht nur durch Ammonsulfat, sondern auch durch Chlornatrium und Essigsäure wieder ausgeschieden.

In vollkommenem Widerspruche hiermit hat mir eine Prüfung mehrerer für Analysen vorbereiteter Präparate von Pepsin-Peptonen ergeben, dass daraus durch Metaphosphorsäure nur Spuren einer Substanz abzuscheiden sind, welche keine Biuretreaction und nur äusserst schwache Xanthoproteïnreaction giebt, während durch Trichloressigsäure etwas gefällt wird, das in neutraler oder alkalischer Lösung weder durch Sättigen mit Ammonsulfat noch durch NaCl und Essigsäure wieder auszuscheiden ist, auch nicht durch Ansäuern mit Essigsäure, Salpetersäure oder Metaphosphorsäure, sondern nur wieder durch Trichloressigsäure.

Einige ältere Präparate, in denen die auf dem Verfahren des Aussalzens erst bei alkalischer, dann bei saurer Reaction beruhende Prüfung noch Albumosenreste ergab, lieferten dagegen mit Trichlor-

1) Diese Zeitschr. Bd. 29 S. 1.

2) Kgl. Acad. der Wiss. zu Amsterdam, 5. März 1898 und als Originalmittheilung vom 31. März hochdeutsch im Centralblatt f. Physiol. VII. 2. S. 43.

Digitized by Google

essigsäure Fällungen von dem Verhalten gegen Ammonsulfat, das Pekelharing, dessen neuester Irrthum hiermit sogleich erklärt wird, beschreibt.

Die Metaphosphorsäure und Trichloressigsäure waren mir als Fällungsmittel für Albumosen nichts Neues; der ersteren hatte ich mich schon seit vielen Jahren[1]) bedient, und die Trichloressigsäure habe ich seit dem Physiologen-Congress zu Lüttich im August 1892, wo Starling über ihren Gebrauch in Heidenhain's Laboratorium zu Untersuchungen auf Peptone berichtete, vielfach verwendet.

Die Metaphosphorsäure ist kein angenehmes Reagens, aber ich habe sie in der Zeit, als wir die Albumosen noch mit Chlornatrium abschieden, nicht umgangen. War nach der Salzsättigung die Fällung durch Essigsäure beendet, so konnte man weitere Ausscheidungen noch mit Salpetersäure oder Metaphosphorsäure erzielen, und verdiente die letztere begreiflich den Vorzug. Nach dem Aussalzen mit Ammonsulfat schien das Mittel zwecklos.

Um die neueren Angaben zu controliren, wurde die Salz-Säuremischung aus glasiger gepulverter Phosphorsäure bereitet, deren Lösung weniger leicht in die dreibasische überzugehen scheint, als die des pulverigen Anhydrids. Lässt man dieses in einem mit Wasserdampf gesättigten Raume in etwa 24 Stunden unter Vermeidung von Temperaturerhöhung zerfliessen und verdünnt man den Syrup langsam, ebenfalls ohne Erhitzung, so erhält man sehr bald, selbst nach dem Sättigen mit Ammonsulfat eine Lösung, die Albumine nicht mehr fällt. Unangenehmerweise scheidet aber das Salz die glasige Säure gummiartig wieder aus, je nach der Concentration in verschiedener Menge und Zeit, so dass man auch bei mässigem Säuregrade von 5—2% Controllösungen braucht, an denen nachzusehen ist, ob sie nicht beim Stehen an sich trübe werden. Indes lassen sich diese Schwierigkeiten überwinden, und kann jederzeit geprüft werden, ob das Gemenge, stark mit Wasser verdünnt, angesäuertes, etwa fünffach verdünntes Eierweiss noch gehörig fällt.

Trichloressigsäure in 10%iger Lösung mit Ammonsulfat gesättigt bleibt dagegen dauernd klar. Im Interesse der Kürze sei im Voraus bemerkt, dass alle Reagentien, wie Essigsäure und Sal-

1) Vergl. z. B. Bd. 22 S. 449 dieser Zeitschrift.

Digitized by Google

petersäure, auch Ammoniak, zu den folgenden Versuchen stets mit Ammonsulfat für die herrschende Temperatur vollkommen gesättigt verwendet wurden.

Die den Versuchen vorausgehende Art der Prüfung der Peptone, auf welche im jetzigen Falle so viel ankommt, versteht sich im Grunde von selbst, da sie nichts anderes ist, als eine Wiederholung des von mir eingehend beschriebenen Verfahrens der Entfernung der Albumosen. Wie die Erfahrung soeben gelehrt hat, bedarf sie jetzt erneuter Erwähnung.

Das aus der Verdauung von Fibrin oder Witte'scher Albumosen stammende Peptonpulver wird in 50 Theilen Wasser gelöst mit Ammonsulfat gesättigt. Entsteht dabei ein Niederschlag, der nach dem Auswaschen Biuretreaction zeigt, so fallen die weiteren Proben wohl immer positiv aus, und ist das Präparat zu verwerfen oder nochmals zu reinigen. Andernfalls entsteht nur jene pechartige, flockige Ausscheidung des Körpers, der beim Eindampfen und Trocknen der Peptone sich unvermeidlich zu bilden scheint, aber keine Albumose ist. Das Filtrat ist zu prüfen, ob es 10fach mit Ammonsulfat verdünnt klar bleibt, ob es mit NH_3 oder mit Essigsäure versetzt nicht opalescent wird, endlich ob die so behandelten Proben nach dem Aufkochen mit einigen Salzkrystallen beim Abkühlen in Eiswasser am Boden keine weisse amorphe Trübung neben den Salzausscheidungen erkennen lassen. Ich fürchte, dass namentlich die letztere Probe von Anderen unterlassen ist, auch vielleicht die Zusätze, die ich mit feinen Pipetten ganz allmählich vorzunehmen pflege, nicht mit der nöthigen Vorsicht ausgeführt wurden. Mit einiger Uebung wird man die Proben so scharf finden, dass man mit Sicherheit das bereits erwähnte Verhalten der Lösung zu Metaphosphorsäure und Trichloressigsäure voraussagen kann.

Die Erscheinungen beim Zusatze von Metaphosphorsäure zu den albumosefreien Lösungen waren nicht bei allen Präparaten gleich; einige wurden davon so wenig verändert, dass das Röhrchen in einen Glastrog in Wasser gestellt und darin mit einem andern ohne Zusatz verglichen werden musste, um die geringe Opalescenz überhaupt zu erkennen; bei den meisten entstand aber namentlich nach mässigem Säurezusatze eine Trübung, die sich nach 24 Stunden

Digitized by Google

als Belag am Glase oder auf dem Filter absetzte unter Klärung der Lösung. Diese spärliche Substanz gab nach dem Auswaschen mit der Salzlösung, die ich mehrfach auch mit kleinen Mengen der Säure versetzt anwendete, in heisser verdünnter Soda gelöst keine Spur Biuretreaction, sondern nahm mit der äusserst verdünnten Kupferlösung als erste Färbung nur die blaue an und, da sie selbst fast farblos war, ganz eindeutig. Ich glaube nicht, dass die Geringfügigkeit der Substanz die Ursache davon war, da ich in einigen Fällen mehr als 100 ccm Peptonlösung dem Versuche opferte, und die Reaction bekanntlich eine sehr feine ist. Wie schon gesagt, war auch die Xanthoproteïnreaction ungemein schwach, meist erst in 10 cm hoher Schicht einigermassen kenntlich. Pekelharing's Behauptung, dass Metaphosphorsäure aus „meinem" Pepton Albumose fälle, war also falsch, und es wird seine Aufgabe bleiben, zu untersuchen, was die fällbare Materie sei.

Trichloressigsäure verwandelte, unabhängig von der Intensität der durch Metaphosphorsäure zu erzeugenden Trübung, alle meine Peptonlösungen in milchige Flüssigkeiten. Dieselben waren ziemlich bald, obschon gegen das Ende langsamer klar filtrirbar, oder setzten nach einiger Zeit einen hellgelben Firniss ab, der nach dem Abspülen mit der Salzlösung, später mit Alkohol, nur schwach sauer reagirte. Die Lösung des Niederschlages in Wasser mit Soda neutralisirt oder schwach alkalisch gemacht, blieb in allen Fällen nach mehrtägigem Stehen mit grossen Krystallen von Ammonsulfat absolut klar, hinterliess sammt den schliesslich in nicht ganz genügender Menge Wasser gelösten Krystallen auf dem Filter nichts Sichtbares, und es gab auch das mit Ammonsulfat gewaschene Filter nichts an Soda ab, das Biuret- oder Xanthoproteïnreaction gegeben hätte. Ebenso negativ fielen die Proben der salzgesättigten Lösung aus bei starkem Verdünnen mit Ammonsulfat, dann beim Zusetzen von Ammoniak, Essigsäure oder Salpetersäure, selbst nach dem Aufkochen mit festem Salz und Abkühlen auf 0 °.

Eine Albumose konnte diese Substanz demnach und besonders nach der Definition von Pekelharing nicht sein, da ihre Unfällbarkeit durch Ammonsulfat nicht einmal durch die von ihm angenommenen unbekannten Stoffe bewirkt sein konnte, die nach seiner

Digitized by Google

eigenen Erklärung dem Trichloressigsäure-Niederschlage fehlen. Dass sämmtliche Lösungen desselben mit NaCl gesättigt und weiter mit NaCl-gesättigter Essigsäure versetzt ebenfalls klar blieben, bedarf erneuter Erwähnung kaum; alle aber wurden sie durch Trichloressigsäure gut zum zweiten Male gefällt, wie im ersten Falle, so auch in diesem ein Filtrat gebend, das noch Biuretreaction zeigte, also vermuthlich[1]) nur partiell. Ueber die Menge des zu verwendenden Reagens kann ich nur anführen, dass neutrale oder auch mit Essigsäure versetzte Lösungen eines gewissen Ueberschusses bedürfen, da die Trübung anfangs beim Umschütteln wieder verschwindet. Bei stärkerem Ansäuern nimmt die Trübung ersichtlich wieder ab, scheint aber selbst bei grösstem Ueberschuss nicht ganz zu schwinden.

Die mit NaCl gesättigten Lösungen werden von Trichloressigsäure (für diesen Fall mit demselben Salze gesättigt) stark gefällt.

Vorläufig bin ich ausser Stande, ein sicheres Urtheil über die Natur der aus dem Pepsin-Pepton fällbaren Substanz zu gewinnen. Entgegen dem Anscheine ist ihre Menge leider so gering, dass Analysen unausführbar bleiben, so lange wir unseres Peptonmaterials zu andern dringlicheren Zwecken bedürfen, und wenn ich überhaupt einige Erfahrungen darüber mittheile, so darf ich dieses Abgehen von dem von Chittenden und mir seit vielen Jahren befolgten zurückhaltenden Verfahren mit dem ahnungslos eiligen Vorgehen anderer Bearbeiter des Gegenstandes entschuldigen.

Um die Substanz etwas zu reinigen, wurden die Niederschläge nach dem Auswaschen, Lösen und Neutralisiren mit Alkohol gefällt, mit diesem gewaschen, zum zweiten Male in Wasser gelöst und mit Alkohol fractionirt gefällt, wobei die letzten Antheile nur opalescent wurden und erst durch einen Tropfen NaCl wirklich ausfielen. Es wollte aber damit nicht glücken, hinreichende Substanz, arm genug an Ammonsulfat, das nur unter grossem Verlust mit Bariumcarbonat zu entfernen gewesen wäre, zu erhalten. Die Reactionen der so erzielten Substanz waren die des Peptons; die

1) Ich sage „vermuthlich", weil Untersuchungen grösserer Mengen die Entscheidung darüber vorbehalten bleibt, ob die Fällung nicht durch genaues Treffen der Säuremenge auch eine totale werden kann.

Digitized by Google

positiven: intensive Biuret-, Xanthoproteïn- und Millons'sche Reaction, starke Fällungen durch Tannin, HCl und Jodkaliumwismuthjodid, Jodkaliumquecksilberjodid oder Phosphorwolframsäure, schwächere mit Sublimat, Opalescenz mit Kupfersulfat, keine mit Platinchlorid, starke Trübung mit Pikrinsäure, die beim Erwärmen verschwand, durch Abkühlen wiederkehrte; die negativen: die erwähnte Unfällbarkeit durch Aussalzen auch unter Säurezusatz, selbst von Metaphoshorsäure, endlich vollkommenes Ausbleiben der Schwefelbleireaction auch in concentrirtester Lösung [1]). Die Substanz enthält also keinen sog. locker gebundenen Schwefel, eine Thatsache, die bis jetzt nur an einigen gut gereinigten Peptonen und meines Erinnerns niemals von einer Albumose constatirt ist. Auf der Zunge erregte die concentrirte Lösung neben dem Geschmack des Salzes den widrig bitteren des Peptons im Gegensatze zu den bekanntlich nicht schmeckbaren Albumosen.

Eine genauere Ausführung der Biuretreaction, deren Bedeutung noch erörtert wird, ergab für Lösungen mit 7,5% NaHO für die bei 107° C. getrocknete Substanz nach Abzug der Asche bestimmt, mit einer Lösung von 0,2% krystallisirtem Kupfersulfat:

Cu-Lösung 1/20 ccm	2 ccm alkalische Mischung mit 0,5% Substanz	4 ccm alkalische Mischung mit 0,1% Substanz
1	gelber	gelber
2	chamois	„
3	röthlich	leicht chamois
6	röther	deutlicher „
7	roth	röthlich
8	tiefroth	roth
11	rothpurpurn	bläulich
16	tiefpurpurn	—
21	bläulich	—

Die Ausscheidung durch Trichloressigsäure erscheint mikroskopisch in kleinen, mehr als bei den Albumosen glänzenden Kügelchen, wie die so vieler weicher, später zu einem Firniss zusammengehender Niederschläge, worauf indes kaum Werth zu legen ist.

1) Das Pepton, aus dem die Substanz erhalten war, gab die Schwefelbleireaction kenntlich, obschon sehr schwach.

Digitized by Google

Auf dem Wasserbade eingedampft, gab die Lösung erst nach stundenlangem Rühren harten, trocknen Rückstand, der an der Luft nach dem Abkühlen alsbald wieder erweichte. An der mit Alkohol gefällten Substanz konnte das von den Peptonen bekannte Aufschäumen bei 107° C. unter Entweichen zurückgehaltenen Alkohols nicht bemerkt werden und beim Auflösen der entwässerten Substanz keine Temperaturerhöhung: Abweichungen, die sich aus dem Salzreichthume erklären könnten. Ausser dem unmittelbar nachzuweisenden Ammonsulfat enthielt die Masse nämlich nicht weniger als 14,9% feuerbeständiger Asche.

Mit derselben Sicherheit, womit besonders Pekelharing unsere Substanz für absolut frei von Albumosen erklären müsste, möchte ich sie zum Amphopepton doch nicht eher gestellt wissen, als bis ihre Zusammensetzung durch Analysen und ihr Verhalten in reinerem (salz- und ascheärmeren) Zustande bekannt sind, schon weil man dann erst wissen wird, ob ihre Abscheidung nicht auf einer, vielleicht gar nicht einfachen Reaction beruht. Inzwischen sehe ich aber in ihrer Fällbarkeit durch Trichloressigsäure keinen entscheidenden Grund, sie nicht für Pepton zu halten, da Peptone nicht überhaupt unfällbar sind und hier auch jene partielle Fällbarkeit, wie bei den meisten Peptonausscheidungen vorzuliegen scheint. Andererseits geht die Unfällbarkeit durch Ammonsulfat soweit, dass die Substanz sogar im entwässerten Zustande sehr merklich davon gelöst wird. Ich habe sie in der Schaale lange bei 107° C. erhalten, im Vacuum über Schwefelsäure abgekühlt mit einem von Krystallen durchsetzten Brei der Salzlösung einige Stunden stehen lassen und gesehen, dass das im trocknen Vacuum gewonnene Filtrat Biuretreaction und mit Trichloressigsäure Trübung gab.

Endlich lässt sich aus der Substanz dieselbe dunkle Materie, wie aus den Peptonen durch Eindampfen auf dem Wasserbade immer wieder bilden, von der es bekannt ist, dass sie durch Ammonsulfat in gefärbten Flocken, die keine Biuretreaction geben, gefällt wird. Vor dem Eindampfen der Lösungen war davon auch an den Alkohollösungen nichts zu bemerken, während ich die Materie durch wiederholtes Eindampfen in unerwünscht grosser Menge erhielt und ihr negatives Verhalten bei der Biuretprobe sicher beurtheilen konnte.

Digitized by Google

Die Farbe ging dabei nur aus Gelb in schmutziges Grün über, ehe sie blau wurde. Dass die ursprüngliche Farbe dem durch das Kupfersulfat hervorzurufenden Roth nicht nachtheilig, sondern günstig ist, wird später gezeigt werden.

In seiner Abhandlung erklärt Pekelharing, auf meine Angriffe nicht antworten zu wollen. Er hat es insofern nicht gethan, als er auf die von mir erwiesene starke Verunreinigung seiner Peptonlösungen nicht zurückgekommen ist; in allen übrigen Punkten aber versucht er sein Vorgehen zu rechtfertigen. Ich brauchte darauf nicht einzugehen, wenn er nicht die Form von Vorwürfen gegen mich dazu gewählt hätte, und wenn seine Angaben nicht ohne Ausnahme sachlich zurückzuweisen wären.

Eine wesentliche Bedingung zur Gewinnung von Pepsin-Pepton ist die Verwendung sehr wirksamen Pepsins in reichlicher Menge und eines von den störenden Producten der Selbstverdauung der Magenschleimhaut freien Präparats. Ohne Anlass, versichert Pekelharing, hätte ich die Vernachlässigung dieses Umstandes bei ihm vorausgesetzt. Ich hatte den Anlass genannt: er lag in seiner Berufung auf das Braunwerden der Verdauungslösung, das bei gereinigtem Pepsin nicht vorkommt; und wenn wir jetzt von Versuchen erfahren, die mit dem nach meiner Methode gereinigten Pepsin angestellt seien, so lässt uns die Darstellung durchaus in Zweifel, ob dies nicht erst neuerdings geschehen ist und früher nicht allenfalls nur das käufliche Witte'sche Pepsin verwendet wurde, worauf sich der Verfasser überraschender Weise an dieser Stelle beruft. Da mir keine Veröffentlichung über die Herstellung dieses Handelspräparats bekannt ist und sich nirgends Angaben über Abwesenheit von Verdauungsproducten der Magenschleimhaut darin finden, bleibt die Zusammenstellung mit dem anderen Präparate unverständlich. Verständlich aber könnte gerade hieraus werden die ganze bei dem Verfasser entstandene Anschauung von den Producten der Pepsinverdauung, die, wie jetzt besonders ersichtlich wurde, darauf hinauskommt, dass der Process ausser den Albumosen nur weitere Zerfallsproducte liefere, denen die Biuretreaction abgehe. Ich habe nämlich schon vor vielen Jahren das Witte'sche Pepsin, das mir der

Digitized by Google

Fabrikant einmal mit seinen vortrefflichen Albumosepräparaten schickte, geprüft und gefunden, dass es zwar zur Gewinnung von Albumosen recht gut ist, dagegen zum Peptonisiren so ungenügend wie fast alles käufliche Pepsin.

Bekanntlich wurde einstmals die Existenz eines Isopepsins behauptet, das wohl Albumosen, aber kein Pepton bilde. Nach unseren Beobachtungen war jenes Isopepsin von sehr verdünntem, d. h. mit indifferenten Stoffen oder unwirksam gewordenem Enzym reichlich verunreinigtem Pepsin nach seiner Wirkung nicht zu unterscheiden, und obwohl es noch etwas Pepton erzeugte, war dessen Menge erstaunlich gering. Mit solchem Pepsin konnte man allerdings zu dem Glauben kommen, dass die Biuretreaction seiner Producte im gleichen Verhältnisse mit der Abscheidung der Albumosen abnehme. Aber gerade der Umstand, dass dies nach energischer Verdauung mit besserem Pepsin in auffallendem Grade nicht der Fall war, hat uns dahin geführt, die auch von uns gelegentlich fast bezweifelte Peptonbildung durch Pepsin und die Pepsinpeptone eingehend zu untersuchen.

Es ist hier der Ort, einiges über die viel verwendete und in neuerer Zeit z. B. für die Toxalbumine und vermeintlichen Toxalbumosen oder Toxopeptone so wichtig gewordene Biuretreaction anzuführen. Sowohl die Albumosen wie die Peptone sind durch sie ausgezeichnet und werden gern damit von den Albuminen unterschieden, aber man beachtet häufig nicht, wie unvergleichlich intensiver sie bei den Peptonen ausfällt, als bei den Albumosen und dass dies besonders für das Umschlagen der Farbe aus dem Roth in's Bläuliche gilt. Es ist kein Kunststück, 0,1% beider Körper in alkalischer Lösung durch Kupfersulfat an der Röthung zu erkennen, und die untere Grenze der Feinheit ist in dieser Hinsicht vielleicht nicht sehr verschieden. Dagegen stellen sich sogleich bedeutende Differenzen zu Gunsten des Peptons heraus, wenn man die Kupfermengen beachtet, die erforderlich sind, um die erste bläuliche Nuance zum Vorschein zu bringen; Albumosen brauchen dazu nur ein Minimum, Peptone weit mehr, und dies war es, das uns gewöhnlich geleitet hat in der vorläufigen Beurtheilung des Peptonreichthums albumosehaltiger Gemenge.

Digitized by Google

Die Deuteroalbumose, auf die es für die gegenwärtigen Zwecke vornehmlich ankam, habe ich in folgender Weise mit dem Pepsinpepton verglichen. Unter Berücksichtigung des Aschengehalts (bei der Albumose 1,5%, beim Pepton 6%) wurden 2% Lösungen der bei 107° trockenen Substanzen hergestellt, von denen jedesmal 4 ccm einer Mischung mit dem gleichen Volumen 15% Natronlauge zur Reaction verwendet wurden. Die Mischungen enthielten bei 7,5% NaHO von 1,0—0,1% Substanz. Die Kupferlösung durch Verdünnen von 1 ccm 20% krystallisirten Kupfervitriols auf 100 ccm H_2O + 1 Tropfen H_2SO_4 zur Vermeidung basischer Trübungen, wurde aus in 1/20 ccm getheilten Buretten mit besonders feiner Ablaufspitze zugegeben. Wenige Zahlen werden genügen, die Differenzen zu belegen.

Kupfersulfat 1/20 ccm	Alkalisches Pepton 0,1% 4 ccm gelblich	Alkalische Deuteroalbumose 0,1% 4 ccm farblos	Alkalische Deuteroalbumose 0,1% 4 ccm gelblich gefärbt
1	gelber	unverändert	gelber
2	chamois	„	„
3	stärker chamois	„	chamois
4	röthlich	kaum chamois	„
5	röther	deutlicher „	röthlich
6	„	mehr „	„
7	„	röthlich „	„
8	roth	„	roth
13	rothpurpurn	bläulichpurpurn	schmutzig violett
18	reinpurpurn	violett	„ bläulich
23	violett	bläulich	„ „
28	blauviolett	sehr bläulich	sehr „
31	reiner bläulich	stark bläulich, aber hell	„ „
	1,0% gelb	1,0% gelb gefärbt	
20	brandroth	chamois	
30	roth	„	
40	tiefroth	„ purpurn	
50	„	violett	
60	schwach purpurn	purpurn	
70	„ „	stark purpurn	
80	purpurn	bläulich „	
100	„	blau „	
110	„	„ „	

Digitized by Google

Cu	Pepton 1,0% gelb	Deuteroalbumose 1,0% gelb gefärbt	
120	violett	blaupurpurn	
130	„	sehr blau	
150	bläulich	„ „	
170	sehr bläulich	fast rein blau	

Wer solche Versuche wiederholt, wird die Differenzen ausgeprägter finden, als sie sich in unseren, für dergleichen zu armen Sprachen ausdrücken lassen. Aus der Tabelle ist jedoch (vgl. 8) ersichtlich, dass an der reinen Albumose das Roth der Reaction unbemerkbar werden muss, wenn man die Kupferlösung zu schnell oder zu concentrirt zugibt und darin nur einen kleinen Fehler begeht, der für das Pepton belanglos wäre. Zu einem Theile liegt dies allerdings an ihrer Farblosigkeit, während die Peptonlösung gelblich ist. Um dies auszugleichen, habe ich versucht, das Pepton zu entfärben, und da dies nicht glückte, die Albumose zu färben. Pepton als weisses Pulver zu erhalten, ist nicht schwierig; man braucht es nur mit Alkohol zu fällen, mit absolutem Alkohol und Aether zu waschen und schleunigst im Vacuum zu trocknen, erhält aber auch damit nur gelbe bis braune Lösungen, woran die besten Entfärbungsmittel, wie colloïdale Thonerde oder schweflige Säure nichts Wesentliches ändern. Deshalb musste zu dem bedenklicheren Mittel, die Farbengleichheit umgekehrt herzustellen, gegriffen werden. Gelbe braune Anilinfarbstoffe erwiesen sich dazu ungeeignet, ebenso Safran, Rhabarber, Kaffee; dagegen bin ich mit dem Rückstande eines alkoholischen Harnextracts und mit der braunen Substanz, die sich beim Abdampfen des Peptons bildet, nachdem es von diesem durch Ammonsulfat getrennt worden, leidlich zum Ziele gelangt. Bei der verdünnten Albumoselösung (vgl. die Tabelle rechts oben) wurde das letztere Mittel, bei der concentrirten (r. u.) der Harnfarbstoff benutzt. Wie man sieht, sind diese Färbungen dem Hervortreten des Roth bei der Biuretprobe in der That günstig, ohne die Grenzen für das Umschlagen in's Bläuliche sehr zu beeinflussen, an dessen Stelle dann freilich leicht eine schmutzige Nuance auftritt.

Digitized by Google

Mir ist die Ausführung dieser Versuchsreihen noch desshalb werthvoll geworden, weil ich bemerkte, dass frisches verdünntes Eierweiss, das an sich bei der Biuretprobe gar keine röthliche Nuance annahm, nach dem Gelbfärben das Verhalten der Albumose täuschend zeigte[1]).

Nach diesen Erfahrungen darf man sich nicht wundern, wenn nach dem Aussalzen von Verdauungslösungen mit Ammonsulfat unter Beachtung aller Regeln für die vollständige Entfernung der Albumosen, trotz dem Wegfalle ihrer oft weit überwiegenden Quantität, Gelöstes übrig bleibt, das die Biuretreaction ungemein kräftig gibt mit schwer zu verwischendem Roth. Die Gegenwart des Ammonsulfats scheint hier nicht zu stören, besonders wenn man die auf den reichlichen Natronzusatz entstandenen Salzausscheidungen durch genügendes Verdünnen mit Wasser beseitigt. Da diese Flüssigkeit im Gegensatze zu den Lösungen einmal isolirten Peptons fast oder ganz farblos zu sein pflegt, deutet das lange beständige Roth der Biuretreaction um so mehr auf Pepton als auf Albumose.

Für Herrn Pekelharing bleibt noch zu bemerken, dass er nach seiner neueren Veröffentlichung mehr als je an die Verpflichtung zu erinnern ist, seine, die Albumosefällung hindern sollenden Stoffe endlich nachzuweisen und besonders zu beweisen, dass sie kein Pepton sind. Dass er diese Nothwendigkeit nicht eingesehen, wie ich hervorhob, bestreitet er zwar, aber er hat ihr trotz unserer Mahnung bis heute nicht nachgegeben: nicht gezeigt, dass die von mir für albumosefrei erklärte Lösung nach der Dialyse durch Ammonsulfat fällbar werde, nichts gethan, um die Fällung hindernden Stoffe aus dem Dialysat zu gewinnen. Und worauf beruft er sich zur fortgesetzten Abkehr von dieser Bemühung?: auf einen Versuch[2]), in dem weder das in Rede stehende Fällungsmittel, nämlich nicht Ammonsulfat, sondern das ganz ungenügende NaCl verwendet und selbst mit diesem nicht einmal Sättigung versucht wurde!

1) Vergl. hierüber die feinen Bemerkungen Brücke's in den Wiener akad. Sitzungsber. 8. März 1883.

2) Arch. f. d. gesammte Physiol. Bd. 26 S. 518.

Digitized by Google

So lange der Verfasser solche Beweise schuldig bleibt, nicht anerkennt, dass er mit meiner Methode fehlerhaft gearbeitet habe und er die albumosefreie Trichloressigsäure-Fällung nicht zu erzielen vermag, werden wir unsere Arbeiten durch ihn nicht wieder stören lassen und höchstens auf seine sehr anfechtbaren historischen Entwicklungen gelegentlich zurückkommen.

Verhalten der Antipeptone gegen Trichloressigsäure.

Wie das Amphopepton der Pepsinverdauung, wird auch albumosenfreies Antipepton der Trypsinverdauung in Ammonsulfatgesättigter Lösung durch Trichloressigsäure partiell ausgeschieden. Um es vorher von Albumosen zu befreien, genügt die S. 308 erwähnte Behandlung ebenfalls vollkommen. Ist die Beimengung nach einigermaassen energischer Trypsinwirkung auch eine im Gegensatze zu den Producten der Pepsinverdauung sehr geringe, so kann doch ihre Entfernung erschwert werden durch die, wenigstens in saurer Lösung oft äusserst feine Vertheilung der Albumose. Papierfilter geben dann erst gegen das Ende und sehr langsam klare Filtrate. In neuerer Zeit fand ich, dass die Flüssigkeit durch Berkefeldtsche Kieselguhrkerzen schnell und vollkommen geklärt wird.

Zu den gleich zu berichtenden Versuchen standen mir Präparate von vier verschiedenen, wochenlang mit reichlichen Mengen gereinigten, peptonfreien Trypsins durchgeführten Verdauungen Witte'scher Albumosen zur Verfügung. Sie waren, ebenso wie die Pepsinpeptone, als höchst hygroskopische Pulver mittels der früher[1]) beschriebenen Alkohol- und Barytbehandlung sulfatfrei, durch Ammoncarbonat Ba-frei, dann durch genaues Neutralisiren mit HCl und Auskochen des Salmiaks mit Alkohol frei von NH_3 gewonnen. Das wegen des harzigen Schmelzens der Peptone umständliche Auskochen mit Alkohol war so lange fortgesetzt, bis sich mit Br keine Spur Tryptophanreaction mehr zeigte. Einige, in nicht absolut schliessenden Gläsern zerflossene Präparate wiesen nach langem Stehen keine Spur mikroskopischer Tyrosinkrystallisationen oder von anderen Amidosäuren auf.

1) Diese Zeitschrift, N. F. XI, Bd. 29 S. 4.

Digitized by Google

Von diesen, die früheren Präparate in der Reinheit vermuthlich übertreffenden Antipeptonen wurde bis jetzt nur eine Analyse durchgeführt. Die aus K, Na, Ca, Mg, Fe, Cl, SO_3, CO_2 bestehende, keine P_2O_5 enthaltende Asche betrug 5,45%. C, H, S wurden nach den früher mitgetheilten Methoden[1]) bestimmt, N wiederum nach der Dumas'schen Methode unter Austreiben mit CO_2 aus hinten in das Rohr gebrachtem Bicarbonat. Auf aschefreie Substanz berechnet, wurde in 100 Antipepton gefunden: C 48,45, H 6,90, N 16,40, S 0,81; C demnach höher als bei früheren Analysen, ebenso S um ein Geringes und zum Theil als locker gebundener, da die Lösung sich mit Natron und Bleilösung erhitzt schwärzte, obschon unbedeutend.

Während des Trocknens bei 107° C schäumte die durch Alkoholfällung erhaltene und im Exsiccator vorläufig über H_2SO_4 getrocknete Masse zwar stark auf, aber ohne üblen Geruch, namentlich ohne SH_2 zu entwickeln. Ich habe es jetzt zweckmässig gefunden, stets das ganze Material vor der weiteren Benutzung in geräumigen Kolben, die allenfalls mit der Luftpumpe zu verbinden sind, in einem Salzbade von 108° C. bis zur Beendigung des Aufschäumens zu erhitzen. Die schwammig poröse Masse liess sich dann bei etwa 70° C. gut zusammendrücken, herausstossen und in gut verschlossenen oder zugeschmolzenen Gefässen aufbewahren. Während des Aufschäumens entwich erkennbar nichts anderes als etwas Alkohol, der übrigens von dem Pepton auch im trockenen Vacuum ohne Erhitzen allmählich abgegeben wird, wenn man es sehr fein pulvert. In den Kolben sind es daher nur die Stückchen, nicht der wirklich pulverige Antheil, die unter scheinbarem Schmelzen aufschäumen. Wie hartnäckig jedoch das Pepton Alkohol zurückhält, sah ich u. A. daran, dass selbst einige Male aufgekochte wässerige Lösungen durch Sättigen mit Ammonsulfat trübe wurden und ein Oel an die Oberfläche steigen liessen, das nach Alkohol roch und nichts anderes war, als eine salzärmere alkoholhaltige Peptonlösung.

Vor Untersuchung des Verhaltens gegen Trichloressigsäure wurden die Lösungen der S. 310 erwähnten Prüfung auf Albumosenreste unterworfen, um von neuem deren Abwesenheit zu constatiren. In allen Fällen wurde die feste Substanz in 50 Theilen H_2O gelöst,

1) Vergl. diese Zeitschrift, N. F. IV, Bd. 22 S. 428.

Digitized by Google

mit Ammonsulfat gesättigt und von den dabei stets erscheinenden Pigmentflöckchen getrennt. Seit ich für diese Materie eine nützliche Verwendung zum Färben farbloser Proteïne bei vergleichender Ausführung der Biuretprobe mit der der stets gefärbten Peptone gefunden habe, konnte ich mich an dem völlig negativen Ausfalle der Probe wiederholt überzeugen, dass sie keine Albumose enthält. Sie scheint aus zwei Substanzen zu bestehen, von denen die eine in H_2O (oder in verdünntem Ammonsulfat), die andere nur in Alkalien mit dunkelbrauner Farbe löslich ist.

In der völlig klaren Antipeptonlösung erzeugte salzgesättigte Metaphosphorsäure in keinem Verhältniss irgend welche Opalescenz und ebenso schien sich zunächst Trichloressigsäure zu verhalten; denn erst das gleiche Volum der ebenfalls salzgesättigten 10 %igen Säure erzeugte Ausscheidungen, anfangs als milchige Trübung, nach längerem Stehen firnissartigen Bodensatz oder Belag auf dem Filter gebend. Die Reinigung der Substanz geschah in derselben Weise wie beim Pepsinpepton, und über ihr Verhalten gegen Salze, Säuren etc. bleibt kaum anderes anzugeben, als dort schon mitgetheilt wurde: sie war nach dem Auswaschen mit Ammonsulfat und mit Alkohol in neutralisirter Lösung durch Sättigen mit dem Salze gänzlich unfällbar und darauf weder durch NH_3 oder Essigsäure noch durch Metaphosphorsäure, sondern nur wieder durch Trichloressigsäure, jetzt bei etwas schwächerem Ansäuern niederzuschlagen. Um zu entscheiden, ob damit vollkommene Abscheidung zu erreichen sei, wurde das die Biuretprobe noch schwach gebende Filtrat sorgfältig auf weitere Fällbarkeit durch Vermehrung des Säurezusatzes sowohl, wie durch vorsichtiges Zurückneutralisiren der vorhandenen Säure mit NH_3 geprüft. Dabei entstanden keine Trübungen. Als ich aber die mit NH_3 neutralisirte Lösung durch Abdampfen und Auskrystallisiren eines grossen Theiles des Salzes etwa auf $^1/_3$ eingeengt hatte, gab sie mit Trichloressigsäure von neuem Trübung. Die Entscheidung der Frage war damit vereitelt. Dieselbe Erscheinung wurde auch an dem peptonreichen Filtrate der ersten Trichloressigsäurefällung beobachtet, und dieses schien nach dem Concentriren ebenfalls durch kleinere Säuremengen gefällt zu werden als zuvor. Ueber das Verhalten dieser Ausscheidungen kann ich

Digitized by Google

zur Zeit nur mittheilen, dass sie ohne Trichloressigsäure durch Ammonsulfat nicht gefällt werden und auch nicht durch Metaphosphorsäure.

Ueber die Reactionen der ersten Ausscheidung ist in Uebereinstimmung mit denen des Niederschlags aus dem Pepsinpepton besonders die Unfällbarkeit mit Platinchlorid, sehr schwache Trübung mit Kupfersulfat sowie durch Essigsäure und Ferrocyankalium anzuführen, im Gegensatze dazu Bräunung beim Kochen mit Natron und Bleisalzen, obschon recht schwache; die Biuretreaction fiel sehr intensiv aus mit lange beständigem Roth. Soweit der Anschein zu urtheilen erlaubt, scheidet die Trichloressigsäure aus dem Antipepton viel weniger aus als aus dem Amphopepton, selbst wenn man die durch nachträgliches Concentriren damit noch zu erzielenden Trübungen hinzurechnet.

Endlich wurde noch das aus den mit Alkohol und Aether extrahirten Albuminstoffen des Pankreasgewebes bei dessen Selbstverdauung entstehende Pepton untersucht, von dem grosse Mengen als Nebenprodukt der Trypsindarstellung gewonnen waren. Wie das vorige Präparat mit allen Mitteln sorgfältigst gereinigt, hinterliess es 7,85 % ebenfalls P_2O_5-freie Asche der gleichen Zusammensetzung. Die Analyse auf aschefreie Substanz berechnet ergab für 100 Theile dieses „Drüsenpeptons" C 44,35 H 7,00 N 15,63 S 0,64, also weniger N als frühere Bestimmungen an unreineren Präparaten und um ein Geringes mehr S.

Bei 107° C. verhielt sich das Präparat genau so wie das vorige, indem es ebenfalls ausschliesslich Geruch nach Alkohol entwickelte.

Sämmtliche Präparate dieses Drüsenpeptons zeichneten sich vor den übrigen Peptonen durch angenehm süssen Geschmack aus, ohne jeden bitteren Nachgeschmack, der vielmehr dem einer kräftigen Fleischbrühe gleicht; ferner durch einige Reaktionen, z. B. in dem Ausbleiben der Trübung mit HCl und Jodkaliumwismuthjodid[1]), sehr geringer Opalescenz sogar mit HCl und Jodkaliumquecksilberjodid, trotz starker Fällbarkeit durch Sublimat und erkennbarer Trübung mit Kupfersulfat, auch mit Essigsäure und Ferrocyankalium.

1) Neuerdings auch an sehr reinem Pepsinpepton bemerkt.

Digitized by Google

Nach unserem Verfahren von Albumosen gereinigt und durch die Proben frei davon gefunden, gab das Drüsenpepton in 2% Lösung mit Ammonsulfat gesättigt sowohl mit Metaphosphorsäure wie mit Trichloressigsäure in keinem Verhältniss Fällungen, ja nicht die geringste Opalescenz. Als aber die letztere Mischung mit NH_3 neutralisirt auf $^1/_3$—$^1/_5$ eingedampft und von den Salzkrystallen befreit worden, trübte sie sich mit Trichloressigsäure, und entstand daraus auch ein Firniss am Boden des Glases. Metaphosphorsäure war auch jetzt noch ohne Wirkung. Die spärliche Menge des Firnisses in der oft erwähnten Weise behandelt, erwies sich unfällbar durch Ammonsulfat und Säuren, ausgenommen durch Trichloressigsäure, gab aber keine Spur Biuretreaction, selbst mit Pikrinsäure und Tannin nur Andeutung von Trübungen, dagegen deutlich Xanthoproteïnreaktion. Was diese Substanz sei, bleibt ebenso weiterer Untersuchung vorbehalten, wie die Stellung des Drüsenpeptons unter den übrigen Peptonen überhaupt, von denen es sich auch durch recht schwache Biuretreaction unterscheidet.

Digitized by Google

Beiträge zur Frage der Secretion und Resorption im Dünndarm.

Von

Dr. **Fritz Voit.**

(Aus dem physiologischen Institute zu München.)

Die folgende Arbeit wurde zunächst durch die interessanten Versuche und Beobachtungen angeregt, welche im Hermann'schen Laboratorium zum Theil von Hermann[1]) selbst, dann von dessen Assistenten Ehrenthal[2]) im Vereine mit Blitstein und später noch von Berenstein[3]) ausgeführt wurden, und die in ihrer weiteren Verfolgung zur Aufstellung und Lösung mancher neuen Frage über die physiologischen Functionen des Darmes geeignet erscheinen.

Hermann trennte bekanntlich bei seinen an Hunden angestellten Versuchen eine Dünndarmschlinge durch zwei Schnitte vom übrigen Darm ab und nähte die beiden Enden dieses Stückes so zusammen, dass die Darmschlinge einen in sich geschlossenen Ring bildete. Hierauf wurde durch eine Naht die Continuität des übrigen Darmes wieder hergestellt und die Bauchwunde geschlossen. Auf diese Weise war das isolirte Darmstück noch mit seinem Mesenterium in Verbindung und wurde in normaler Weise ernährt. Mehrere Tage bis zu drei Wochen nach der Operation blieben die Thiere am Leben; dann wurden sie getötet (oder gingen an den

1) L. Hermann, Ein Versuch zur Physiologie des Darmkanales. Pflüger's Arch. Bd. 46 S. 93, 1890.

2) W. Ehrenthal, Neue Versuche zur Physiologie des Darmkanales. Pflüger's Archiv. Bd. 48 S. 74, 1891.

3) M. Berenstein, Ein Beitrag zur experiment. Physiologie des Dünndarmes. Pflüger's Arch. Bd. 53 S. 52, 1892.

Digitized by Google

Folgen des Eingriffes zu Grunde), und bei der Section zeigte sich der Ring jedesmal mit einer dünnflüssigen oder consistenteren, mehr oder weniger reichlichen Masse gefüllt, welche in ihrem Aussehen an Faeces erinnerte; nur zeigte sie eine etwas weniger dunkle Färbung. Bei den in kürzerer Zeit zu Grunde gegangenen Hunden war der Inhalt spärlicher und flüssig. Mit der längeren Lebensdauer nahm auch die Menge des Inhaltes und namentlich die Consistenz desselben zu. Offenbar fand im Laufe der Zeit eine Eindickung durch Resorption flüssiger Bestandtheile statt.

Hermann spricht die in den Darmringen vorgefundene Masse als mehr oder minder eingedicktes Secret der Dünndarmschleimhaut an, Ehrenthal meint dagegen, sie sei hauptsächlich aus abgestossenen, zum Theil noch intakten, zum Theil schon zerfallenen Darmepithelien zusammengesetzt. Ich habe auf die Entscheidung dieser Frage noch später zurückzukommen, bemerke aber gleich hier, dass ich mich der Hauptsache nach der ursprünglichen Ansicht Hermann's anschliesse.

Derartige Versuche können zu wichtigen Aufschlüssen nicht nur über die Kothbildung und über den Antheil, welchen das Darmsecret an derselben nimmt, führen, sondern sie vermögen auch Licht zu verbreiten über manche Vorgänge des Stoffwechsels, welche bisher noch ziemlich im Dunkeln liegen. Wir wissen nämlich wohl, dass der grösste Theil des mit der Nahrung in den Körper eingeführten Stickstoffes zumeist im Harn wieder ausgeschieden wird, aber wir wissen nicht, wie viel Stickstoff des Kothes unresorbirter Rückstand der Nahrung ist, und wie viel davon aus den Secretionsproducten des Verdauungskanales stammt. Ebenso ist es mit vielen anderen Stoffen, z. B. mit dem Kalk und dem Eisen, welche zum grössten Theil mit den Faeces aus dem Körper entfernt werden.

Noch vor nicht gar langer Zeit hat man den Koth für eine ausschliesslich aus nicht resorbirten Nahrungsresten zusammengesetzte Masse gehalten. Bidder und Schmidt beobachteten zuerst bei hungernden Thieren von Zeit zu Zeit Entleerungen; vor allem aber hat mein Vater[1]) darauf aufmerksam gemacht, dass auch

1) C. Voit, Ueber die Verschiedenheiten der Eiweissazersetzung beim Hungern. Zeitschr. f. Biol. Bd. 2 S. 308, 1866.

Digitized by Google

beim Hunger ein dem Meconium ähnlicher Koth von zäher Beschaffenheit und dunklem Aussehen gebildet werde. Dadurch kam man zu der richtigen Erkenntnis, dass auch bei Nahrungsaufnahme ein beträchtlicher Theil der im Koth abgegebenen Stoffe nicht einfach unbrauchbare Nahrungsreste seien, sondern dass sie zum Theil den Säftestrom passirt, dem Körper schon als Nährmaterial gedient haben. Bei reiner Fleischnahrung machen diese Stoffe sicherlich den grössten Theil des Kothes aus, da der Fleischkoth eine sehr ähnliche Zusammensetzung aufweist, wie die Defaecationen bei vollständiger Abstinenz.[1]) Im Hungerkoth haben wir allein das Secret der Schleimhaut des Darmkanales und der grossen Verdauungsdrüsen vor uns.

Von F. Müller[2]) sind über die Menge dieser Ausscheidungsproducte beim hungernden Hund ausführlichere Angaben gemacht worden. Ueber die Grösse der Darmsecretion und über die chemische Zusammensetzung des Darmsecretes des gesunden Menschen beim Hungern liegen erst zwei Untersuchungen vor, welche gerechten Anforderungen an Genauigkeit und Zuverlässigkeit entsprechen: die eine an dem bekannten Hungerkünstler Cetti, die andere an einem Berliner Schuhmacher, Namens Breithaupt.[3]) Die Untersuchungen an Succi, welche von Luciani[4]) veröffentlicht wurden, geben in Bezug auf die Frage der Kothbildung beim Hungern nur unsichere

1) C. Voit, Physiologie des allgemeinen Stoffwechsels u. der Ernährung. Hermann's Handbuch Bd. 6, 1. S. 34, 1881.

2) F. Müller, Ueber den normalen Koth des Fleischfressers. Zeitschr. f. Biologie Bd. 20 S. 339, 1884.

3) F. Müller, Ueber das Verhalten der Faeces und der Producte der Darmfäulniss im Harn. Bericht über die Ergebnisse des an Cetti ausgeführten Hungerversuches. Berliner klin. Wochenschrift 1887, No. 24, und Lehmann, Müller, J. Munk, Senator, Zuntz. Untersuchungen an zwei hungernden Menschen. Virchow's Arch. Bd. 131, Suppl.-Heft, 1893.

Diese letztere Abhandlung bekam ich erst zu Gesicht, als meine Arbeit schon fertig gestellt war. Soweit es anging, wurden die darin niedergelegten Resultate noch berücksichtigt. Da in beiden Arbeiten ein Kapitel über den Hungerkoth handelt, so ist erklärlich, dass manches darin Besprochene sich deckt, so dass in meiner später gedruckten Arbeit einiges als Wiederholung erscheinen muss.

4) Luciani, Das Hungern. Ins Deutsche übertragen v. M. Fränkel. 1890.

Digitized by Google

Aufschlüsse, da bei Succi die Kothentleerung zum Theile durch Klystiere erwirkt wurde.

Chemische Analysen des Hungerkothes beim Hunde sind mehrfach gemacht worden, so von C. Voit, von Hofmann, Gruber, Forster, Müller. Aus naheliegenden Gründen sind dagegen unsere Kenntnisse über die Menge und Beschaffenheit des Kothes im engeren Sinne, d. h. des auf die Secretion der Verdauungsdrüsen fallenden Kothantheiles, bei Nahrungsaufnahme, also unter normalen Verhältnissen, völlig unzureichend.

Zur Aufklärung dieser Fragen ist die Versuchsanordnung Hermann's von grosser Tragweite. In dem isolirten Darmstück befindet sich das Secret der Dünndarmschleimhaut getrennt sowohl von den Residuen der Nahrung, als auch von den übrigen Verdauungssäften, vom Speichel, vom Magen- und Pankreassaft und von der Galle. Eine möglicher Weise fremdartige Beimengung, welche aber auf die Masse und chemische Zusammensetzung des Ringinhaltes nur einen geringen Einfluss haben kann, bilden die Epithelien, die vielleicht in dem geschlossenen Darmabschnitt wenigstens die erste Zeit nach der Operation in grösserer Menge abgestossen werden, als im übrigen Dünndarm, und die reichlich sich vermehrenden Bacterien.

Die Versuche, reines Darmsecret zu erhalten, sind bekanntlich nicht neu. Frerichs[1]) kam zuerst auf den Gedanken, dies durch vollständige Isolirung eines Dünndarmabschnittes zu erreichen. Er unterband an Hunden 4—8 Zoll lange Strecken des Dünndarmes und tötete dann die Thiere nach 4—6 Stunden. Auf diese Weise konnte er „nicht unbeträchtliche Mengen reinen Darmsaftes" gewinnen. Bidder und Schmidt[2]) erhielten dagegen nach der Methode von Frerichs niemals nennenswerthe Mengen von Flüssigkeit. Ein weites Forschungsfeld eröffneten die bekannten Experimente Thiry's[3]), der das eine Ende eines abgetrennten Darmstückes

1) Frerichs, Wagner's Handwörterbuch der Physiologie, Bd. 3, Abth. 1, S. 851, 1846.

2) Bidder und Schmidt, Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. S. 260, 1852.

3) Thiry, Ueber eine neue Methode, den Dünndarm zu isoliren. Sitz.-Ber. der Wiener Akad. d. Wissensch. Math.-naturw. Klasse. Bd. L, 1. Abth., 1864.

Digitized by Google

durch eine Naht verschloss und das andere mit der Bauchwand vernähte, so dass eine permanente Darmfistel gebildet wurde, aus welcher das abgeschiedene Secret aufgefangen werden konnte. Thiry und die späteren Forscher, welche theils Thiry's Methode anwendeten, theils die von Vella[1]) angegebene, wobei beide Enden des isolirten Darmstückes in die Bauchwand eingenäht wurden, so dass beide nach aussen mündeten, bezeichnen den Darmsaft als dünnflüssig, ganz schwach opalescirend, von hell weingelber Farbe mit stark alkalischer Reaction, welcher, wie Thiry, Quincke[2]), Masloff[3]), Gumilewski[4]) Röhmann[5]) u. A. angeben, nur bei Reizung — mechanischer, chemischer und thermischer — abgesondert werde.

Alle diese Untersuchungen verfolgen einen von der Richtung meiner Arbeit abweichenden Zweck. Sie wollen die Menge und Beschaffenheit, den Vorgang der Absonderung, die verdauende Wirkung des Dünndarmsaftes, einige auch die Resorptionsfähigkeit der Dünndarmschleimhaut verschiedenartigen Stoffen gegenüber prüfen, sie beschäftigen sich aber nicht mit der Antheilnahme des Dünndarmsecretes an der Kothbildung. Ebensowenig erhalten wir durch sie eine eingehendere Aufklärung über die Ausscheidungsverhältnisse von Stoffen, die der Körper zu seiner Erhaltung braucht, und welche den Organismus durch den Darm verlassen.

Der Versuch, der Lösung derartiger Fragen näher zu treten liegt meiner Arbeit zu Grunde. Der leitende Gedanke war der, aus der Beobachtung der Menge und der chemischen Zusammensetzung des Darmringinhaltes und aus dem Vergleich dieser Befunde mit denen aus dem übrigen Koth, Anhaltspunkte zur Beurtheilung der Quantität und Qualität des vom Dünndarm gelieferten

1) Vella, Neues Verfahren zur Gewinnung reinen Darmsaftes etc. etc. Moleschott's Untersuchungen zur Naturlehre, Bd. 13 S. 40, 1882.

2) Quincke, Ueber die Ausscheidung von Arzneistoffen durch die Dünndarmschleimhaut. Du Bois-Reymond's Arch. 1868, S. 160.

3) Masloff, Zur Dünndarmverdauung. Untersuch. a. d. physiol. Institut der Univers. Heidelberg, Bd. 2 S. 290, 1882.

4) Gumilewski, Ueber Resorption im Dünndarm. Pflüger's Arch. Bd. 39 S. 556, 1886.

5) Röhmann, Ueber Secretion und Resorption im Dünndarm. Pflüger's Arch. Bd. 41 S. 411, 1887.

Digitized by Google

Kothantheiles zu erhalten. Das Hauptinteresse concentrirte sich hierbei auf die Ausscheidungsverhältnisse von Kalk- und Eisenverbindungen.

I. Versuchsanordnung und Versuchsprotokolle.

Zu den Versuchen wurden nach dem Rathe Hermann's nur grössere weibliche Hunde verwendet. Die Operation geschah in tiefer Morphium-Chloroform-Narkose. Nachdem die Bauchhaut rasirt und sorgfältig gewaschen und desinficirt worden war, wurde in der Medianlinie die Bauchhöhle eröffnet, eine Dünndarmschlinge hervorgezogen und diese durch zwei Scheerenschnitte ohne erhebliche Verletzung des Mesenteriums vom übrigen Darm abgetrennt, worauf die beiden offenen Enden des isolirten Darmstückes zugenäht wurden. Ich habe es für meine Zwecke für vortheilhafter gehalten, nicht einen geschlossenen Darmring herzustellen, wie es Hermann und Ehrenthal thaten, da es einerseits leichter und sicherer ist, die offenen Enden des Darmstückes durch eine Naht zu verschliessen, als sie miteinander zu vereinigen, und da andererseits durch die Ringbildung das Mesenterium stärker gezerrt werden kann. Von einer Durchspülung des abgetrennten Darmstückes habe ich abgesehen; die Hunde hatten vorher jedesmal 48 Stunden gehungert, und man konnte sich bei der Operation davon überzeugen, dass die Dünndarmschlinge leer war. Die geringen Kothspuren, welche zwischen den Schleimhautfalten sitzen, werden durch vorsichtiges Durchspülen nur schwer entfernt, während ein zu brüskes Vorgehen die zarte Schleimhaut verletzt, wie es Ehrenthal berichtet. Nachdem die beiden Enden des abgetrennten, am Mesenterium hängenden Darmstückes gut vernäht waren, während welcher Zeit ein Assistent die offenen Darm-Lumina sorgfältig verschlossen hielt, so dass kein Darminhalt in die Bauchhöhle gelangen konnte, wurde die Darmschlinge reponirt und dann durch eine Etagennaht das centrale und das periphere Ende des durchtrennten Dünndarmes zusammengenäht, so dass die Continuität des Darmes wieder hergestellt war. Nach Vernähung des Peritoneums und der Bauchdecken wurde auf die Wunde Jodoform aufgestreut, ein schützender Verband angelegt und dieser durch eine Art Kürass, welcher aus

Digitized by Google

Drahtnetz verfertigt worden war, festgehalten. Ein derartiger Kürass ist vortheilhaft, weil ein einfacher Bindenverband sich am Körper des Hundes sehr schwer dauerhaft anlegen lässt und weil die Hunde den lästigen Verband mit den Pfoten immer abzukratzen suchen.[1])

Es wurden zu den Versuchen, wie erwähnt, nur grössere Thiere von 16—35 Kilo Gewicht benützt. Von sieben derartig operirten Hunden starben 3 an Peritonitis und zwar einer am dritten, einer am zehnten und einer am zwölften Tage nach der Operation. Die übrigen vier blieben am Leben. Zwischen dem sechsten und achten Tage traten auch bei zweien der sonst gesund bleibenden Hunde Zeichen von leichtem Unwohlsein auf. Die Thiere frassen langsamer oder weniger als sonst und lagen viel im Käfig. Das Gleiche war bei den Versuchen von Hermann der Fall, und dieser meint, dass um den sechsten Tag die Anfüllung des Ringes mit Secret eine so starke sei, dass, wenn die Nähte nicht ganz gut schliessen, ein Austritt von Darminhalt in die Peritonealhöhle leicht stattfinden könne.

Die an Peritonitis verendeten Hunde habe ich nicht weiter zu Untersuchungen benützt. Die gesund gebliebenen Thiere wurden drei Wochen nach der Operation mittels Chloroform getötet. Bei der Obduction fand sich nun das isolirte Darmstück in der gleichen Weise, wie es Hermann und Ehrenthal beschreiben, mit einer gleichmässigen, das eine Mal dünnflüssigeren, das andere Mal consistenteren Masse prall angefüllt, welche eine gelbgraue, etwas in's grünliche spielende Farbe hatte. Der Geruch war nicht faecal, er erinnerte eher an Küchenabfälle. Hermann fand die Reaction jedesmal schwach alkalisch. Bei meinen Versuchen wechselte die Reaction; sie zeigte sich alkalisch, oder schwach sauer, oder neutral.

Wie schon erwähnt, sprach sich Hermann in seiner Publication dahin aus, dass man in dieser Masse zum grössten Theil Dünndarmsecret vor sich habe, das im Laufe der Zeit durch

1) Bei einem meiner Versuche (Hund III) gelang dies dem Thiere. Der Hund brachte nicht nur den Verband weg, sondern er riss sich auch die schon gut verklebte Bauchwunde auf, so dass, als ich Morgens an den Käfig trat, ein Stück Netz und mehrere Dünndarmschlingen hervorgequollen waren. Dieselben wurden nur mit sterilisirtem Wasser gut abgespült, reponirt, und die Bauchwunde wieder vernäht. Der Hund blieb vollkommen gesund.

Digitized by Google

Resorption eingedickt und so aus einer Flüssigkeit zu einer breiigen Substanz umgeändert worden sei. Ehrenthal bezweifelt dies in seiner später erschienenen Abhandlung und meint, dass „die Hauptmasse des Ringkothes aus zerfallenen Darm-Epithelien stammt". Er sah an der Innenwand des Ringes eine gallertige, weisslich-graue Randschicht, welche bei der mikroskopischen Untersuchung ganz aus Epithelien in mehr oder minder vorgeschrittenem körnigen Zerfall zusammengesetzt erschien. Diese Epithelien sollten sich nun dem in verhältnissmässig geringer Menge abgesonderten Darmsaft beimengen und dadurch die allmähliche Eindickung des Ringinhaltes verursachen. Bei den gelungenen Versuchen Hermann's, in welchen die Hunde längere Zeit am Leben blieben, war von einer derartigen Randzone nichts zu sehen, auch enthielt die Masse nur wenig zahlreiche Epithelien. Ehrenthal erklärt dies in der Weise, dass die Epithelien zerfallen seien und dass der Inhalt des Darmringes nach einer gewissen Zeit zum grössten Theil aus dem dadurch gebildeten Detritus bestehe. Die Epithelabstossung und die damit nothwendigerweise verbundene Neubildung von Epithelien hält er für einen physiologischen Vorgang und glaubt, dass diese Abstossung später, wenn die Spannung des Ringes durch den Inhalt eine gewisse Höhe erreicht hat, eingeschränkt wird oder ganz aufhört. Ich bin eher geneigt, die reichliche Epitheldesquamation im Anfang für pathologisch anzusprechen, verursacht durch die starke Reizung der Dünndarmschleimhaut während und in der ersten Zeit nach der Operation. Später, wenn die Darmschleimhaut sich wieder erholt hat, hört nach meiner Meinung diese abnorme Abstossung auf und daher kommt es, dass Ehrenthal die grosse Masse von abgestossenen Epithelien als gallertige Randschicht hauptsächlich bei den früh verendeten Hunden beobachtete, während er eine derartige Randschicht bei denjenigen, welche längere Zeit lebten, ebensowenig zu Gesichte bekam, wie ich bei meinen drei Wochen am Leben erhaltenen Hunden.

Die Zellabstossung, wie sie nach der Anschauung Ehrenthal's stattfinden sollte, wäre eine ganz enorme. Wenn man bedenkt, dass sich bei meinen Versuchen in dem ca. 30 cm langen Darmstück innerhalb drei Wochen zwischen 14 und 20 gr Trockensubstanz

Digitized by Google

(etwa 0,6—1,0 gr in 24 Stunden) ansammelten, so wird man kaum annehmen können, dass diese Masse zum grössten Theil aus abgestossenen und zerfallenen Epithelien bestehe. Nach den Untersuchungen von C. Voit[1]) verlor ein Hund (die Zeit der Härung mit eingerechnet) im Tag durchschnittlich 1,2 gr an Haaren und Epidermisschuppen. Meine Hunde schieden aber im Mittel 0,8 gr Trockensubstanz in 24 Stunden in das isolirte Darmstück aus, also $^2/_3$ der Substanzmenge, welche der Hund C. Voit's durch Epidermis und Haare von der ganzen äusseren Haut verlor. Ein so grosser Stoffverlust lässt sich wohl nur verstehen, wenn man als Ursache secretorische Vorgänge annimmt.

Auch die chemische Zusammensetzung der in dem abgetrennten Darmstück befindlichen Masse spricht gegen eine einfache Zelldesquamation. Wäre dieselbe zum grössten Theil aus abgestossenen Epithelien gebildet, so müsste der Stickstoffgehalt ein sehr grosser, der Aschegehalt ein niedriger sein. Nun ist aber, wie ich später zeigen werde, der procentische Gehalt an Stickstoff ein ziemlich geringer, während die Asche einen recht beträchtlichen Antheil ausmacht. Ich glaube daher, dass der Inhalt des Darmstückes zum weitaus grössten Theil ein wirkliches Secret der Darmschleimhaut darstellt. Selbstverständlich hat auch die Abstossung der Epithelien einen gewissen Antheil daran, nach meiner Meinung aber nur einen geringen.

Vor kurzer Zeit hat Berenstein (l. c.) eine ebenfalls aus Hermann's Laboratorium hervorgegangene Arbeit veröffentlicht, welche auch von derartigen Ringversuchen handelt. Berenstein untersuchte, ob sich auch nach ausgiebiger Desinfektion des Darmstückes solche Zellmassen ansammelten, da Ehrenthal die Vermuthung hegte, es möchte der Reiz der reichlich vorhandenen Mikroorganismen eine derartige Zellabstossung verursachen. Auch Berenstein fand zahlreiche zellige Elemente in dem Inhalte, aber nicht in der Quantität, wie Ehrenthal; er sagt: „An der Oberfläche schien ein dünner weisser Belag zu sein". Nach

1) C. Voit, Untersuchungen über die Ausscheidungswege der stickstoffhaltigen Zersetzungsproducte aus dem thierischen Organismus. Zeitschr. f. Biol. Bd. 2 S. 207, 1866.

Digitized by Google

seinen Befunden wendet er sich der Anschauung zu, dass es sich nicht um eine einfache Zelldesquamation handele, sondern dass vielmehr bei der Production des Darmsaftes activ betheiligtes Zellmaterial abgestossen werde und zu Grunde gehe.

Dieser Auffassung kann ich mich wohl anschliessen. Mag nun die Secretion mit oder ohne Einschmelzung der arbeitenden Zellen statthaben, jedenfalls ist der Inhalt des isolirten Darmstückes grösstentheils das Product einer physiologischen Thätigkeit der Dünndarmschleimhaut.

Da es in meiner Absicht lag, nicht nur der Frage nach dem Antheil des Darmsecretes an der Kothbildung näher zu treten, sondern namentlich auch über die Resorption und Ausscheidung solcher Stoffe genauere Kenntniss zu erhalten, welche nach unserer bisherigen Anschauung in beträchtlicherer Menge nicht durch die Nieren, sondern durch den Darm den Körper verlassen, wie dies beim Kalk und Eisen der Fall ist, so erhielten die operirten Hunde verschieden zusammengesetzte Nahrung. Den einen wurde ein möglichst kalk- und eisenarmes Futter vorgesetzt, während den anderen grössere Mengen der beiden Stoffe beigebracht wurden.

Der während der Versuchsdauer entleerte Koth wurde sorgfältig gesammelt und zu ihm natürlich auch der bei der Section noch vorgefundene Darminhalt gefügt. Der Inhalt des isolirten Darmstückes wurde herausgenommen und die letzten an der Schleimhaut haftenden Reste mit destillirtem Wasser abgespült.

Um bei derartigen Versuchen die individuellen Differenzen, welche sich aus den verschiedenen Grössenverhältnissen der benützten Thiere ergeben, so viel wie möglich zu eliminiren, pflegt man die Resultate auf eine Gewichtseinheit, z. B. auf 1 Kilo Thier, umzurechnen. Diese Art der Vergleichung durfte ich bei meinen Versuchen nicht anwenden, da ich ja nicht nur die Verhältnisse bei den verschiedenen Hunden zu berücksichtigen hatte, sondern auch die Ausscheidungsgrösse in den ganzen Darm und in das isolirte Darmstück bei dem nämlichen Hunde in Betracht ziehen musste. Diese Forderung erfüllt nur die Reduction der erhaltenen Werthe auf eine Flächeneinheit des secernirenden Organes, also auf 1 qm Darmoberfläche.

Digitized by Google

Zu diesem Zwecke suchte ich jedesmal die Oberfläche des Darmes möglichst genau zu bestimmen und zwar in der Weise, dass der Darm nach Entleerung des Inhaltes in 10—20 cm lange Stücke zertheilt und jeder dieser Theile glatt auf Pergamentpapier gelegt und seine Contouren aufgezeichnet wurden. Selbstverständlich wurde bei der Herausnahme und Zertheilung des Darmes jede Zerrung vermieden, so dass die Maasse sicherlich nicht viel zu gross ausgefallen sind.[1]) Aus diesen Papierstücken konnte dann sowohl durch direkte Messung der Länge und Breite, als auch durch Wägung der Flächeninhalt des ganzen Darmes bestimmt werden.

Ehe ich auf weitere Erörterungen eingehe, will ich gleich an dieser Stelle das Wichtigste aus den Versuchsprotokollen folgen lassen.

Versuch No. I.

Dänische Dogge; grosses, sehr mageres Thier. Gewicht = 22,5 kg.

Datum	Futter	Bemerkungen	Menge des lufttrocken. Kothes
1890			
26. II.	Viel Brot		—
27. „	—		—
28. „	—	Morgens 11 h Operation. Ausschaltung eines Darmstückes von 35 cm Länge.	—
1. III.	—	Das Thier ist nach der Operation sehr matt, beginnt aber schon am 1. III. im Käfig umher zu gehen.	—
2. „	—		—
3. „	—		—
4. „	250 g Fleisch[2]		—
5. „	500 „	Nachmittags Entleerung von Brotkoth.	—
6. „	500 „	Morgens breiiger, sehr dunkler Fleischkoth.	7,90
7. „	500 „ + 90 g Speck		—
8. „	750 g Fleisch + 90 g Speck	Geformter dunkler Koth. Abends zweimal dünner Koth.	19,61 15,69
9. „	500 g Fleisch	Abends sieht der Hund krank aus, liegt im Käfig.	—
10. „	—	Frisst nicht; Erbrechen von etwas Schleim.	—
11. „	500 g Fleisch	Frisst gierig, vollständig munter.	—
12. „	500 „		—
13. „	750 „		—

1) Vergl. Brandl u. Tappeiner, Versuche über Peristaltik nach Abführmitteln. Arch. f. experim. Path. u. Pharm., Bd. 26 S. 180, 1890.

2) Das fein gewiegte Fleisch wurde mit Wasser solange ausgewaschen, bis das Waschwasser nur mehr leicht roth gefärbt erschien.

Digitized by Google

Datum	Futter	Bemerkungen	Menge des lufttrocken. Kothes
1890			
14. III.	600 g Fleisch	Weicher, geformter Koth.	13,74
15. „	600 „		—
16. „	600 „	Dünner Koth mit schleimiger Beimengung.	4,20
17. „	800 „	Geformter Koth.	18,54
18. „	800 „		—
19. „	800 „		—
20. „	800 „	Geformter Koth.	10,72
21. „	800 „	Dünner Koth.	12,55
22. „	—	Morgens 11 h Tötung durch Chloroform.	—

Gewicht des Hundes = 18,0 kg
Gewichtsverlust = 4,5 „ = 25 %.
Versuchsdauer = 22 Tage.

Bei der Section zeigt sich keine Spur von Peritonitis. Von dem ausgeschalteten Darmstück gehen einzelne leicht zerreissliche Spangen zu anderen benachbarten Darmschlingen. Der Magen ist leer. Im Dünndarm dünnflüssiger, dunkelgelber Inhalt von alkalischer Reaction. Gewicht (lufttrocken) = 16,55 g. Im Dickdarm dünner, schleimiger Inhalt = 4,75 g. Gesammtkothmenge (lufttrocken) = 124,25 g.

Das isolirte Darmstück ist stark gefüllt. Der Inhalt geformt, aber weich, von sehr gleichmässiger Beschaffenheit, lettenartig, alkalisch. Geruch nach Küchenabfällen.

Gewicht frisch = 60,2 g
„ lufttrocken = 15,37 g.

Die Nahtstelle befindet sich 21 cm oberhalb der Bauhin'schen Klappe.

	Länge in cm	Flächeninhalt in qcm
Isolirtes Darmstück	26	148
Uebriger Dünndarm	287	1060
Ganzer Dünndarm	313	1208
Blinddarm	14	135
Dickdarm	42	246
Ganzer Darm	369	1589

Digitized by Google

Chemische Analyse.

1. Koth.

Der lufttrockene Koth enthält 91,79% Trockensubstanz.

Ganzer Koth bei 100° trocken = 114,05 g.

Asche	= 16,692%	der	Trockensubstanz
CaO[1])	= 5,167%	„	„
Fe[2])	= 0,210%	„	„
N[3])	= 5,617%	„	„

2. Inhalt des isolirten Darmstückes.

Die lufttrockene Substanz enthält 88,91% Trockensubstanz.

Ganzer Inhalt bei 100° trocken = 13,67 g.

Asche	= 12,382%	der	Trockensubstanz
CaO	= 3,619%	„	„
Fe	= 0,137%	„	„
N	= 5,315%	„	„

Versuch No. II.

Dogge; Gewicht = 16 kg.

Datum	Futter	Bemerkungen	Lufttrocken. Koth
1890 15. V.	50 g Knochen		
16. „	—		
17. „	—	Morgens 9 h Operation. Isolirung eines Darmstückes von 35 cm Länge. Kurz vor der Operation Entleerung von Knochenkoth.	
18. „	—	Abends Kothentleerung, z. Th. noch Knochenkoth, welcher von dem übrigen gut abzugrenzen ist.	9,00
19. „	—	Viermal dünner Koth.	7,90
20. „	—	Dreimal dünner Koth.	8,15
21. „	250 g Fleisch	Dazu an jedem Tage 5,0 g feingepulverte, gebrannte Pferdeknochen und 0,05 g Ferrum reduct. Dreimal dünner Koth.	6,80
22. „	500 „	Fester Koth von lehmiger Beschaffenheit.	11,10
23. „	500 „	Fester Koth.	13,40

1) Die Asche wurde mit wenig HCl übergossen, zur Trockene eingedampft, dann mit wenig HCl gelöst. In dieser durch Ammoniak alkalisch gemachten und dann mit Essigsäure angesäuerten Lösung wurde der Kalk als oxalsaurer Kalk gefällt und als Aetzkalk gewogen.

2) Die Eisenbestimmung wurde durch Titration mit Chamäleonlösung in der schwefelsauren Lösung der Asche ausgeführt, nachdem alles Eisen durch schweflige Säure in Oxydul übergeführt worden war.

3) Die Stickstoffbestimmung geschah nach Kjeldahl in der Trockensubstanz.

Digitized by Google

Datum	Futter	Bemerkungen	Lufttrocken. Koth
1890			
24. V.	500 g Fleisch	Fester Koth.	22,25
25. „	500 „	„ „	11,60
26. „	500 „	Dünner Koth.	16,05
27. „	500 „	Fester Koth.	6,10
28. „	500 „		—
29. „	600 „	„ „	19,80
30. „	800 „		—
31. „	800 „	„ „	25,70
1. VI.	800 „	„ „	21,75
2. „	800 „		—
3. „	800 „	„ „	17,85
4 „	800 „	Dünner Koth.	14,75
5. „	800 „	Fester Koth.	8,10
6. „	800 „	„ „	20,20
7. „	—	Morgens 9 h Tötung durch Chloroform.	—

Gewicht des Hundes = 12,5 kg.
Gewichtsverlust = 3,5 „ = 22%.
Versuchsdauer = 21 Tage.

Keine Peritonitis, nur leichte Verklebungen einzelner Darmschlingen. Magen leer. Im Dünndarm gelbliche, schwach sauer reagirende, dünnflüssige Massen. Gewicht (lufttrocken) = 9,50 g. Inhalt des Dickdarms von der gleichen Beschaffenheit wie der entleerte Koth, von schwach saurer Reaction = 9,40 g.

Gesammtkothmenge (lufttrocken) = 259,40 g.

Das isolirte Darmstück ist prall gespannt, der Inhalt ziemlich flüssig, von gleicher Farbe und gleichem Geruch wie bei Hund I, von neutraler Reaction.

Gewicht frisch = 195,8 g.
„ lufttrocken = 19,05 g.

Die Nahtstelle befindet sich 38 cm oberhalb des Dickdarmes.

	Länge in cm	Flächeninhalt in qcm
Isolirtes Darmstück . .	32	271
Uebriger Dünndarm . .	339	982
Ganzer Dünndarm	371	1253
Blinddarm	9	26
Dickdarm	33	116
Ganzer Darm	413	1395

Digitized by Google

Chemische Analyse.

1. Koth.

Der lufttrockene Koth enthält 95,38% Trockensubstanz.

Ganzer Koth bei 100° trocken = 247,47 g.

Asche = 43,685% der Trockensubstanz
CaO = 18,747% „ „
Fe = 0,359% „ „
N = 4,831% „ „

2. Inhalt des isolirten Darmstückes.

Die lufttrockene Substanz enthält 96,268% Trockensubstanz.

Ganzer Inhalt bei 100° trocken = 18,34 g.

Asche = 21,876% der Trockensubstanz
CaO = 5,015% „ „
Fe = 0,231% „ „
N = 6,590% „ „

3. Pferdeknochen.

Die feingepulverten, gebrannten Pferdeknochen enthielten 54,104% CaO.

4. Ferrum reductum.

Das käuflich bezogene Ferrum reductum (Pharm. germ. III) enthielt 87,18% Fe.

Versuch No. III.

Dogge; Gewicht = 35 kg.

Datum	Futter	Bemerkungen	Lufttrockener Koth
1890			
18. VI.	70 g Knochen		—
19. „	—	Entleerung von Knochenkoth.	—
20. „	—	Morgens 11 h Operation. Isolirung von 35 cm Dünndarm.	—
21. „	—		—
22. „	—		—
23. „	—		—
24. „	500 g Fleisch	Das Fleisch wie bei Hund I behandelt.	—
25. „	500 „		—
26. „	800 „		—
27. „	800 „	Entleerung von Knochenkoth.	—
28. „	800 „		—
29. „	800 „		—
30. „	800 „		—

Digitized by Google

Datum	Futter	Bemerkungen	Lufttrockener Koth
1890			
1.VII.	900 g Flsch.		—
2. „	900 „		—
3. „	1000 „		—
4. „	1000 „	Infolge Reissens einer Naht Vorfall von Netz und Dünndarmschlingen. Reposition. Naht. Nachts Erbrechen von Fleischresten. Trotzdem ist der Hund vollständig munter.	—
5. „	—		—
6. „	—		—
7. „	1000 g Flsch.		—
8. „	1000 „	Fester, geformter Fleischkoth.	131,70
9. „	1000 „		—
10. „	1000 „		—
11. „	—	Morgens 11 h Tötung durch Chloroform.	—

Gewicht des Hundes = 29,7 kg.
Gewichtsverlust = 5,3 „ = 11%.
Versuchsdauer = 21 Tage.

Keine Peritonitis. Dagegen ein etwa hühnerei-grosses Blutcoagulum in der Bauchhöhle.

Magen leer. Im Dünndarm wenig flüssige, gelbe, schwach saure Masse = 2,05 g (lufttrocken). Im Dickdarm geformter Koth = 6,45 g. Gesammtkothmenge (lufttrocken) = 140,20 g.

Das isolirte Darmstück prall mit einer breiigen, grauen Substanz gefüllt. Reaction ganz schwach sauer.

Gewicht frisch = 171,90 g
„ lufttrocken = 21,60 g.

Die Nahtstelle befindet sich 129 cm oberhalb des Dickdarms.

	Länge in cm	Flächeninhalt in qcm
Isolirtes Darmstück . . .	29	208
Uebriger Dünndarm . . .	310	1301
Ganzer Dünndarm	339	1509
Blinddarm	10	41
Dickdarm	54	473
Ganzer Darm	403	2023

Digitized by Google

Chemische Analyse.

1. Koth.

Der lufttrockene Koth enthält 91,31% Trockensubstanz.

Ganzer Koth bei 100° trocken = 128,02 g.

Asche = 17,154% der Trockensubstanz,
CaO = 6,695% „ „
Fe = 0,220% „ „
N = 5,274% „ „

2. Inhalt des isolirten Darmstückes.

Die lufttrockene Substanz enthält 93,83% Trockensubstanz.

Ganzer Inhalt bei 100° trocken = 20,27 g.

Asche = 11,119% der Trockensubstanz,
CaO = 2,853% „ „
Fe = 0,203% „ „
N = 6,882% „ „

Versuch No. IV.

Dogge; Gewicht = 28,6 kg.

Datum	Futter	Bemerkungen	Lufttrockener Koth
1890			
15. X.	50 g Knochen		—
16. „	—	Entleerung von Knochenkoth.	—
17. „	—	Mittags 12 h Operation. Isolirung von 35 cm Dünndarm.	—
18. „	—		—
19. „	—		—
20. „	—		—
21. „	—		—
22. „	500 g Flsch.		—
23. „	800 „		—
24. „	1000 „ + 100 g Speck	Von diesem Tage an erhält der Hund zu Fleisch und Speck täglich 5,0 g gebrannte Pferdeknochen, 0,12 g Ferrum reduct. und 50 ccm frisches Blut. Da bei Hund II auf Darreichung gepulv. Pferdeknochen einige Male Diarrhöen aufgetreten waren und dies auf mechanische Reizung der Darmschleimhaut bezogen wurde, so wurde bei diesem Versuch das Knochenpulver in möglichst wenig HCl gelöst, dann mit NaOH fast neutralisirt u. diese Flüssigkeit dem Futter beigemengt.	—

Digitized by Google

Datum	Futter	Bemerkungen	Lufttrockener Koth
1890			
25. X.	1000 g Fl. + 100 g Sp.		—
26. „	1000 „ + 100 „		—
27. „	1000 „ + 100 „		—
28. „	1000 „ + 100 „	Fester geformter Koth.	156,7
29. „	1000 „ + 100 „		—
30. „	1000 „ + 100 „		—
31. „	1000 „ + 100 „		—
1. XI.	1000 „ + 100 „		—
2. „	1000 „ + 100 „	Geformter Koth.	131,0
3. „	800 „ + 100 „		—
4. „	800 „ + 100 „		—
5. „	1000 „ + 100 „	„ „	32,9
6. „	1000 „ + 100 „		—
7. „	1000 „ + 100 „		—
8. „	—	Mittags 12 h Tötung durch Chloroform.	—

Gewicht des Hundes = 26,9 kg.
Gewichtsverlust = 1,7 „ = 6%.
Versuchsdauer 21 Tage.

Magen und Dünndarm leer. Im Dickdarm Kothballen = 32,4 g. Gesammtkothmenge (lufttrocken) = 353,0 g.

Der Inhalt des isolirten Darmstückes besteht aus einer breiigen, gelblich-braunen, sehr schwach sauren Masse.

Gewicht frisch = 150,8 g
„ lufttrocken = 21,60 g.

Die Nahtstelle befindet sich 121 cm oberhalb des Dickdarmes.

	Länge in cm	Flächeninhalt in qcm
Isolirtes Darmstück	28	139
Uebriger Dünndarm	231	1085
Ganzer Dünndarm	259	1224
Blinddarm	15	101
Dickdarm	29	176
Ganzer Darm	303	1501

Chemische Analyse.

1. Koth.

Der lufttrockene Koth enthält 92,53% Trockensubstanz.

Digitized by Google

Ganzer Koth bei 100° trocken = 326,60 g.

Asche = 24,070% der Trockensubstanz,
CaO = 12,260% „ „
Fe = 0,560% „ „
N = 6,493% „ „

2. Inhalt des isolirten Darmstückes.

Die lufttrockene Substanz enthält 87,54% Trockensubstanz.
Ganzer Inhalt bei 100° trocken = 19,08 g.

Asche = 4,399% der Trockensubstanz,
CaO = 1,419% „ „
Fe = 0,092% „ „
N = 9,455% „ „

Versuch No. V.

Hungerhund, junge Dogge. Gewicht = 21,5 Kilo. Der Hungerkoth wird mit Knochen abgegrenzt. Die Hungerzeit dauert vom 28. VI. bis 17. VII. 1890. Am 17. VII. Abends tritt der Tod ein.

Gewicht am 17. VII. = 13,1 Kilo. Gewichtsverlust = 8,4 Kilo = 38%. Versuchsdauer 19 Tage. Menge des entleerten Kothes (lufttrocken) = 102,73 g. Magen und Dünndarm leer. Im Dickdarm wenig breiiger Koth (lufttrocken) = 4,82 g. Gesammtkothmenge (lufttrocken) = 107,55 g.

	Länge in cm	Flächeninhalt in qcm
Dünndarm	440	1541
Blinddarm	13	64
Dickdarm	56	301
Ganzer Darm	509	1906

Chemische Analyse.

Der lufttrockene Koth enthält 88,28% Trockensubstanz.
Ganzer Koth bei 100° trocken = 94,95 g.

Asche = 21,419% der Trockensubstanz,
CaO = 4,512% „ „
Fe = 0,198% „ „
N = 5,514% „ „

Digitized by Google

II. Ueber den Antheil des Dünndarmsecretes an der Kothbildung.

Es muss hier vorausgeschickt werden, dass die Verhältnisse der Ausscheidung und der Resorption und damit auch die Zusammensetzung des Inhaltes im normalen Dünndarm und in dem ausgeschalteten Darmstück wohl nicht vollständig die gleichen sind. Der Unterschied ist darin bedingt, dass in dem letzteren die secernirten Massen eingesperrt sind, während sie im übrigen Darm rasch an der Wandung vorübergleiten. Diese vollständige Einschliessung kann vielleicht eine ausgiebigere Wiederresorption und späterhin, wenn starke Füllung eingetreten ist, auch eine geringere Ausscheidung zur Folge haben. Ferner ist das Fehlen des directen Reizes der Ingesta auf die Schleimhaut des Darmstückes zu beachten. Diese Factoren würden einen Ausschlag nach der gleichen Seite geben und eine Verminderung der Ansammlung von Ausscheidungsstoffen verursachen.

Andererseits muss man im Auge behalten, dass die Thätigkeit der secernirenden Organe in dem vom übrigen Darm getrennten Abschnitt an sich schon eine andere sein kann, als im normalen Thier, sei es nun, dass die eingreifende Operation, sei es, dass die Veränderungen, welche sich bezüglich der Peristaltik und der ungehinderten Secretion in dem beiderseits blind endenden Rohre geltend machen, die Schuld tragen. Möglicherweise ist die Secretion in dem isolirten Darmstück eine reichlichere als im übrigen Darm. Man könnte dabei geradezu an eine Art paralytische Darmsaftabsonderung denken nach Analogie der paralytischen Speichelabsonderung, oder wie wir es bei permanenten Pankreasfisteln sehen, wobei ja auch, entgegen der Norm, ein reichliches, dünnflüssiges Secret geliefert wird. Es ergibt sich aber aus meinen Untersuchungen, namentlich aus der Vergleichung des Darmstückinhaltes mit dem Hungerkoth, dass die angeführten Möglichkeiten irgendwie zu berücksichtigende Einflüsse nicht ausüben.

Es wäre noch der Einwand gerechtfertigt, meine Schlussfolgerungen seien deswegen nicht stichhaltig, weil es denkbar ist, dass die Secretions- und Resorptionsverhältnisse in den verschiedenen Theilen des Dünndarmes nicht die gleichen sind. Möglicherweise könnte die Secretion im Duodenum und oberen Jejunum eine gröfsere

Digitized by Google

sein, als im unteren Ileum oder umgekehrt. So schliesst z. B. Röhmann[1]) aus seinen Versuchen an Darmfistelhunden, dass die Secretion des alkalischen Darmsaftes im oberen Theile des Dünndarms erheblich geringer ist, als im unteren, welche Verschiedenheit der Secretion er als Ursache der verschiedenen Consistenz des Darmsaftes in den einzelnen Regionen des Dünndarmes anspricht. Nun habe ich aber bei den verschiedenen Versuchen die Darmschlinge aus verschiedenen Regionen des Dünndarmes herausgenommen. So befand sich die Stelle, an welcher das centrale und das periphere Darmende mit einander vernäht waren, bei Hund I 21 cm, bei Hund II 38 cm, bei Hund III 129 cm und bei Hund IV 121 cm oberhalb der Bauhin'schen Klappe, ohne dass eine wesentliche Aenderung der Stickstoff- oder Ascheausscheidung durch die wechselnde Localisation bedingt worden wäre.

Noch einige Bemerkungen habe ich zu machen über die Beziehung der Secretion auf eine Flächeneinheit. Welche Abschnitte des ganzen Verdauungsschlauches sollen dabei als vorwiegend secernirende in Rechnung gebracht werden? Der Dünndarm gehört selbstverständlich in seiner ganzen Ausdehnung hierher. Es frägt sich aber, ob die weiterhin nicht resorbirten Reste der Schleimhautsecretion vom Magen, Blinddarm und Dickdarm eine irgendwie bedeutendere Masse ausmachen, so dass die secernirende Fläche dieser Organe ebenfalls berücksichtigt werden muss. Ich habe sowohl Magen als auch Blinddarm und Dickdarm bei der Berechnung vernachlässigt und zwar aus folgenden Gründen. Der Magensaft wird zwar bei Nahrungsaufnahme in beträchtlicher Menge abgesondert; er ist aber ausserordentlich arm an festen Bestandtheilen — nach Bidder und Schmidt[2]) enthält derjenige des Hundes 97—99% Wasser — von welchen wir überdies wissen, dass sie zum grossen Theile wieder resorbirt werden. Den Blinddarm glaubte ich ohne weiteres ausschliessen zu können, da er ja beim Fleischfresser nur ein unbedeutendes Anhängsel des Darmes bildet. Was den Dick-

1) Röhmann, Ueber Secretion und Resorption im Dünndarm. Pflüger's Arch. Bd. 41 S. 422, 1887.

2) Bidder und Schmidt, Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. 1852, S. 46 f.

Digitized by Google

darm betrifft, so ist dessen Function, obwohl er Drüsen von der gleichen morphologischen Beschaffenheit wie sie die Lieberkühn'schen Drüsen des Dünndarms darbieten, besitzt, doch hauptsächlich eine resorbirende. Maly[1]) wenigstens gibt an, dass im Dickdarm kaum mehr eine Absonderung von Verdauungssäften stattfindet. Das Gleiche beweisen die Untersuchungen von Klug und Koreck[2]), so dass diese beiden Autoren die Lieberkühn'schen Drüsen des Dickdarmes überhaupt nicht als Drüsen gelten lassen, sondern sie für einfache Schleimhauteinstülpungen zur Vergrösserung der Resorptionsfläche erklären. Ich habe demnach meinen Berechnungen nur den Flächeninhalt des Dünndarmes zu Grunde gelegt.

a) Menge des Secretes.

Die Menge des vom Hunde beim Hunger entleerten Kothes schwankt nach den Zusammenstellungen von F. Müller in ziemlich weiten Grenzen. Zum Theil sind diese Schwankungen durch die Körpergrösse und den Ernährungszustand des Thieres bedingt. Mit dem Wachsen der Körpergrösse und der Körpermasse wird im Allgemeinen auch die Ausscheidung in den Darm eine grössere. Ich lasse hier einige Angaben darüber aus der Abhandlung von Müller folgen:

Gewicht des Hundes im Mittel	Trockener Koth in 24 Stunden	Trockener Koth in 24 Stunden auf 100 kg Körpergewicht
2,6	0,15	6
6,0	0,87	15
7,2	2,35	32
20,4	3,06	15
20,7	2,37	11
21,1	3,70	18
21,2	3,20	15
22,4	2,78	12
30,0	2,41	6
30,0	1,36	6
34,9	5,40	15
37,1	4,84	13

1) Maly, Chemie der Verdauungssäfte und der Verdauung. Hermann's Handbuch, Bd. 5, 2, S. 235, 1881.

2) F. Klug und J. Koreck, Ueber die Aufgabe der Lieberkühn'schen Drüsen im Dickdarm. Du Bois-Reymond's Arch. 1883, S. 479.

Digitized by Google

Müller hat die gefundenen Kothmengen auf 100 kg Thier umgerechnet; ich vermuthe, dass bei Beziehung auf die secernirende Flächeneinheit vielleicht eine grössere Gesetzmässigkeit in der Quantität des producirten Hungerkothes zu Tage treten würde. Mein hungernder Hund (Versuch No. V) schied bei einem Anfangsgewicht von 21,5 kg und einem Endgewicht von 13,1 kg in 19 Hungertagen 94,95 g trockenen Kothes aus, so dass auf 24 Stunden 4,99 g Trockensubstanz treffen. Auf 1 qm Darmfläche umgerechnet, ergaben sich daraus in 24 Stunden 3,24 g Trockensubstanz.

Der Hungerkünstler Cetti bildete während 10tägigen Hungerns 3,8 g trockenen Koth im Tage, Breithaupt 2 g. Wie auch Müller bemerkt, scheidet demnach der hungernde Hund bedeutend mehr Faeces aus, als der fastende Mensch.

Bei Nahrungsaufnahme wird mehr Koth entleert. Beim Pflanzenfresser und beim Fleischfresser mit gemischter Nahrung, wobei sehr viel Koth erscheint, machen die Reste des eingenommenen Futters den grössten Theil desselben aus. Auch bei sehr reichlicher Fleischkost bilden die unverdauten Residuen der Nahrung einen beträchtlichen Theil des Kothes: man sieht mikroskopisch vielfach die an ihrer Querstreifung deutlich kenntlichen Muskelfasern. Gibt man aber einem Hunde reines Fleisch in nicht zu grosser Menge — es darf dabei eine gewisse individuelle Grenze, welche C. Voit[1]) in einigen Versuchen bestimmt hat, nicht überschritten werden —, so liefert er zwar auch mehr Koth als beim Hunger, aber dieser Koth ist vom Hungerkoth nicht zu unterscheiden. Wie C. Voit zu zeigen suchte, beruht diese Vermehrung der Kothbildung fast ausschliesslich auf einer Steigerung der Secretion in den Darm, hervorgerufen durch die gesteigerte Thätigkeit des Darms, und nicht auf einer Ausscheidung von Nahrungsrückständen. Denn in diesen Entleerungen konnten weder Bidder und Schmidt[2]), noch Bischoff und Voit[3]) Muskelfasern auffinden. Ferner steigt die Kothmenge nicht im gleichen Verhältniss, wie die Fleischgabe, was ja der Fall sein müsste, wenn

1) C. Voit, Ueber die Bedeutung der Galle für die Aufnahme der Nahrungsstoffe im Darmkanal. Beiträge zur Biologie. Festgabe für Bischoff, 1882, S. 112.

2) Bidder u. Schmidt, a. a. O. S. 220.

3) Bischoff u. Voit, Gesetze d. Ernährung des Fleischfressers 1860, S. 291.

Digitized by Google

unverdaute Fleischreste die Hauptursache der Vermehrung der Fäces wären, z. B.

Fleisch verzehrt		Koth
frisch	trocken	trocken
500	120	5
1000	241	8
1500	361	9
1800	434	10
2000	482	12
2500	602	15

Und endlich konnte Rieder[1]) durch einen directen Versuch den Beweis für die Richtigkeit der Anschauung Voit's beibringen, indem er zeigte, dass bei reichlicher Fütterung mit stickstoff- und aschefreier Stärke der Stickstoff- und Aschegehalt des Darminhaltes gegenüber dem Hungerzustand ein wesentlich höherer ist.

Auch durch meine Versuche lässt sich zeigen, dass die Nahrungszufuhr eine Steigerung der Darmsaftabsonderung zur Folge hat. Die Zusammenstellung der durch die Trockenbestimmungen von mir gewonnenen Zahlen ergibt die nachfolgende Tabelle:

	Im ganzen Versuch		In 24 Stunden g		In 24 Stunden auf 1 qm g	
Versuchs-No.	Koth	Inhalt des Darmstückes	Koth	Inhalt des Darmstückes	Koth	Inhalt des Darmstückes
Hund V (Hungerh.)	94,95	—	4,99	—	3,24	—
Hund I	114,05	13,67	5,19	0,62	4,89	4,20
„ III	128,02	20,27	6,09	0,97	4,69	4,64
Hund II[2])	(247,47)[2])	18,34	(11,78)	0,87	(11,99)	3,22
„ IV	(326,60)	19,08	(14,85)	0,87	(13,68)	6,24

Nach diesen Zahlen ist, übereinstimmend mit den früher gemachten Erfahrungen, die Kothausscheidung beim Hunger eine kleinere als bei Fleischnahrung. Namentlich deutlich tritt dies hervor bei der Vergleichung der Menge des auf 24 Stunden und 1 qm treffenden Kothes. Beim hungernden Hund lieferte 1 qm Darm in

1) H. Rieder, Bestimmung der Menge des im Kothe befindlichen, nicht von der Nahrung herrührenden Stickstoffes. Zeitschr. f. Biol. Bd. 20 S. 382, 1884.

2) Der Koth von Hund II und IV kann hier wegen der massigen, aschereichen Nahrung nicht in Betracht kommen.

Digitized by Google

24 Stunden 3,24, bei den anderen beiden, täglich mit 500—1000 g Fleisch gefütterten Thieren kamen auf die gleiche Fläche in der nämlichen Zeit 4,89 und 4,69 g trockene Faeces. Wenn man nun aber die Menge des Inhaltes in dem isolirten Darmstück betrachtet, so fällt auf, dass auf 1 qm des Darmstückes in einem Tag fast die gleiche Quantität trifft, als auf 1 qm des übrigen Darms. Daraus ist klar, dass die Vermehrung des Kothes bei mässiger Fleischkost hauptsächlich durch eine gesteigerte Secretion in den Darm verursacht wird, nicht aber durch die eingeführte Nahrung.

Nun tritt uns die Frage entgegen, wie gross der Antheil der einzelnen Drüsen an der Production dieses Kothes ist, wie viel der Magen liefert, wie viel die Leber, das Pancreas u. s. f.?

Am nächsten liegt der Gedanke, dass die Leber mit ihrem reichlichen Secret den Hauptantheil an der Kothbildung trage. Dieser Antheil der Galle kann aber nicht sehr gross sein, da nach den Beobachtungen von C. Voit der grösste Theil der abgesonderten Galle im Darm wieder resorbirt wird. Denn aus den Versuchen von Voit[1]) an einem Gallenblasenfistelhund geht hervor, dass beim Hunger durchschnittlich mehr trockene Galle producirt wird, als im Koth überhaupt Trockensubstanz ausgeschieden wird, wie aus der folgenden Zusammenstellung ersichtlich ist:

	Gewicht des Hundes	Trocken. Koth in 24 Stunden	Trockene Galle in 24 Stunden	Beobachter
	k	g	g	
Normaler Hund	6,0	0.87	—	Hofmann[2])
„ „	7,2	2,35	—	„
„ „	20,4	3,06	—	Forster[3])
„ „	20,7	2,37	—	Hofmann[2])
„ „	21,1	3,7	—	„
„ „	21,2	3,2	—	„
„ „	21,5	4,9	—	F. Voit
„ „	34,9	5,4	—	C. Voit[2])
Gallenfistelhund	8,7	—	2,2	Spiro[4])
„ No. IV	20,3	—	4,3	C. Voit[1])
„ No. III	25,1	—	7,8	„ [1])

1) C. Voit, Ueber die Beziehungen der Gallenabsonderung zum Gesammtstoffwechsel im thierischen Organismus. Festschrift f. d. Univ. Würzburg, 1882.

2) Citirt bei Müller, a. a. O. S. 336.

3) J. Forster, Beiträge zur Lehre von der Eiweisszersetzung im Thierkörper. Zeitschr. f. Biol. Bd. 11 S. 515, 1875.

4) Spiro, Ueber die Gallenbildung beim Hunde. Du Bois-Reymond's Arch. 1880. Suppl. S. 50.

Digitized by Google

Das Gleiche lässt sich bei einer Nahrung, welche wenig oder keine unverdauten Rückstände im Darmkanal hinterlässt, beobachten. Die Kothmenge steigt zwar etwas, mehr aber die Gallenabsonderung, so dass auch hier der Durchschnittswerth der trockenen Galle ein ebenso hoher oder sogar höherer ist, als derjenige der Kothmenge.

	Gewicht des Hundes	Nahrung	Trocken. Koth in 24 Stunden	Trockene Galle in 24 Stunden
	g		g	g
Normaler Hund	31	500 g Fleisch	5,1	—
„ „	34	800 „ „	7,6	—
„ „	34	1000 „ „	9,9	—
„ „	35	1000 „ „	8,5	—
Gallenfistelhund	8,7	1000 g Fleisch	—	5,6
„	20,3	1600 „ „	—	11,8
„	25,1	1300 „ „	—	13,8

Ausserdem entleert der Gallenblasenfistelhund bei Zufuhr von Fleisch oder von Fleisch mit Kohlehydraten nach den Beobachtungen von C. Voit (Festschrift für Bischoff) nahezu die gleiche Menge Koth wie das gleiche Thier vor Anlegung der Fistel, woraus wohl am schlagendsten hervorgeht, dass die Galle nur einen geringen Antheil an der Kothbildung nimmt.

Aus meinen Versuchen erhellt das nämliche Verhalten; denn auf 1 qm des abgebundenen Darmstückes treffen nur um einen geringen Bruchtheil weniger Faeces, als auf 1 qm des ganzen übrigen Dünndarms, in welchen sich mit dem Secret der in der Darmwand selbst liegenden Drüsen noch die Producte der grossen Verdauungsdrüsen ergiessen. Da demnach der bei Ausschluss des Lebersecretes producirte Inhalt des isolirten Darmstückes in der Quantität fast gleich ist der von 1 qm Darm abgeschiedenen Gesammtkothmenge, so muss auf eine sehr beträchtliche Wiederresorption der Galle, des Pancreassaftes etc. etc. geschlossen werden.

Blitstein und Ehrenthal, welche den Koth ihrer Hunde nicht sammelten, haben durch Vergleichung ihrer eigenen mit den von Müller angegebenen Zahlen berechnet, dass ca. 70 % der vom ganzen Verdauungskanal gebildeten Kothmenge vom Dünndarm allein producirt werden. Wenn ich bei meinen Versuchen (und zwar bei ein und demselben Hunde) eine derartige Berechnung anstelle, so

Digitized by Google

erhalte ich bei Hund I 86 %, bei Hund III 97 %, also im Mittel 92 % als allein vom Dünndarm geliefert.

Aus allen diesen Erörterungen geht hervor, dass der Antheil der Leber, des Pancreas u. s. f. an der Kothbildung ein geringer ist, dass vielmehr die Producte dieser grossen Drüsen zum überwiegenden Theil wieder aufgenommen werden und daher die Kothbildung vorzugsweise eine physiologische Aufgabe des Dünndarmes ist.

In diesem Falle müssen wir dem Secret der Lieberkühn'schen Drüsen die wesentlichste Rolle bei der Kothbildung zusprechen. Die im oberen Dünndarm liegenden, wenig zahlreichen Brunner-schen Drüsen können nur einen kleinen Einfluss auf die Grösse der Secretion ausüben.[1])

Die physiologischen Functionen des Dünndarmes sind also dreifache. Sie bestehen 1. in der Secretion wirklicher Verdauungssäfte, 2. in der Resorption von Nahrungsstoffen, und 3. in der Ausscheidung von Stoffen, welche im Körper schon circulirt und demselben schon als Nährmaterial gedient haben. Diese letzte ist keineswegs eine untergeordnete Function, da von einem 30 kg schweren Hunde schon beim Hunger im Tage 1,4 bis 5 g feste Substanz, welche zu gutem Theil aus solchen ausgeschiedenen Stoffen besteht, auf diesem Wege entleert wird.

b) Zusammensetzung des Secretes.

Der im isolirten Darmstück befindliche Inhalt muss nach dem Gesagten bei Hund I und III, welche nur mässige Mengen von Fleisch erhielten, in seiner chemischen Zusammensetzung dem Hungerkoth und dem bei spärlicher Fleischnahrung entleerten Koth nahe kommen; es kann daher auch zwischen ihm und dem übrigen Darminhalt kein wesentlicher Unterschied bestehen.

Die folgende Tabelle gibt Aufschluss über das quantitative Verhalten des Stickstoffes im Koth und in dem isolirten Darmstück:

(Tabelle auf Seite 352.)

Nach Bischoff und Voit[2]) beträgt der Stickstoffgehalt des Kothes bei Fleischnahrung beim Hund (von mittlerem Gewicht)

1) Vergl. Maly, Chemie der Verdauungssäfte etc. 1881, S. 228.

2) Bischoff u. Voit, Gesetze d. Ernährung d. Fleischfressers. S. 300.

Digitized by Google

	N in % der Trockensubstanz		In 24 Stunden g N		In 24 Stunden auf 1 qm g N	
Versuchs-No.	Koth	Inhalt des Darmstückes	Koth	Inhalt des Darmstückes	Koth	Inhalt des Darmstückes
Hund V (Hunger)	5,51	—	0,28	—	0,18	—
Hund I	5,62	5,32	0,29	0,03	0,28	0,22
Hund III	5,27	6,88	0,32	0,07	0,25	0,32

durchschnittlich 6 %, beim Hunger etwas weniger. Mein hungernder Hund schied im Tag 0,29 g N = 5,5 % des trockenen Kothes aus. Die Stickstoffmenge im Koth und im Inhalt der isolirten Darmstrecke erscheint bei Hund I und III annähernd gleich gross, sowohl procentisch, als auch bei Berechnung auf eine Zeit- und Flächeneinheit, woraus zu entnehmen ist, dass auch auf den Stickstoffgehalt des Kothes weder die Reste der Nahrung — bei Fleischkost —, noch die Galle einen erheblichen Einfluss haben können.

Weiterhin ist aus diesen Versuchen ersichtlich, dass bei Nahrungszufuhr nicht nur ein reichlicheres Darmsecret geliefert wird, sondern dass auch mit diesem Secret mehr Stickstoff ausgeschieden wird, als beim Hunger. Im Koth des hungernden Hundes fanden sich, auf 24 Stunden und 1 qm Darmfläche berechnet, nur 0,18 g Stickstoff, während bei der gleichen Rechnung der Inhalt des isolirten Darmstückes bei Nahrungszufuhr 0,22 und 0,32 g, der Koth 0,28 und 0,25 g Stickstoff aufwies.

Eine derartige geringere Stickstoffausscheidung durch den Darm beim Hunger lässt sich nach den Beobachtungen von Müller auch am Menschen nachweisen. Während die Hungerer Cetti und Breithaupt im Tage 0,316, resp. 0,113 g Stickstoff in den Faeces abgaben, beobachtete Rieder[1]) bei vollständig stickstofffreier Nahrung in drei Versuchen eine Ausscheidung von 0,54, 0,87 und 0,78 g durch den Koth.

Der Procentgehalt des Kothes an Stickstoff ist bei denjenigen Nahrungsmitteln, welche viel stickstoffarme oder stickstofffreie Verbindungen in den Koth schicken, selbstverständlich ein geringerer; so finden sich z. B. nach Aufnahme von Brot oder Kartoffeln oder

1) a. a. O. S. 389.

Digitized by Google

gemischter Kost nur 3—4 % Stickstoff in demselben, während der reine Fleischkoth, der keine solchen Residuen enthält, in seinem procentischen Stickstoffgehalt dem Hungerkoth fast gleichkommt. Der Koth meines hungernden Hundes No. V enthielt 5,51 %, derjenige der beiden mit Fleisch gefütterten Hunde I und III 5,62, resp. 5,27 % Stickstoff.

Etwas anders gestaltet sich das Antheilsverhältniss der Asche im Hunger- und Fleischkoth. Der Aschegehalt des Hungerkothes ist ein geringerer, als der des Fleischkothes. Diese Vermehrung der Asche bei Fleischkost ist eine um so höhere, je mehr Fleisch gegeben wird. Sie ist nicht nur eine absolute, sondern auch eine relative, d. h. die Ascheausscheidung geht nicht parallel der Steigerung in der Quantität des Kothes, sondern sie schreitet in beträchtlicherem Grade in die Höhe. Aus den Zusammenstellungen Müller's und aus meinen Versuchen entnehme ich hierüber folgende Zahlen:

	Gewicht des Hundes	Nahrung	Trockener Koth in 24 Stunden	Asche in 24 Stunden	% Asche im trockenen Koth
Hunger	17,3	—	4,99	1,07	21,4
	23	—	2,78	0,53	19,0
	30	—	1,36	0,26	18,9
Fleisch-Nahrung	17	600 g Fleisch	5	1,10	20,0
	20	1000 „ „	7,3	1,65	22,6
	31	1500 „ „	12,8	4,38	34,3
	33	1500 „ „	10,9	3,61	33,1
	35	1500 „ „	10,7	3,54	33,1

Dieses Ansteigen des procentischen und des absoluten Aschegehaltes rührt offenbar davon her, dass der Körper nicht so viel Mineralbestandtheile nöthig hat, wesshalb die Aschebestandtheile des Fleisches nicht in so vollständiger Weise resorbirt werden. In noch viel höherem Grade ist dies bei der an Asche (phosphorsaurem Kalk) so reichen Milch der Fall.

Als Beweis hiefür dient das Verhalten der Asche in dem abgebundenen Darmstück.

Wenn der grössere Aschegehalt des Kothes von dem verzehrten Fleisch herrührt, so muss der Inhalt der isolirten Darmschlinge

Digitized by Google

soviel Kalk enthalten, wie der Hungerkoth, und weniger, wie der Fleischkoth. Dies ist nach der folgenden Tabelle thatsächlich der Fall.

Versuchs-Nr.	Asche in % der Trockensubstanz		In 24 Stunden g		In 24 Stunden auf 1 qm g	
	Koth	Inhalt des Darmstückes	Koth	Inhalt des Darmstückes	Koth	Inhalt des Darmstückes
Hund V (Hunger)	21,42	—	1,07	—	0,69	—
Hund I	16,69	12,38	0,88	0,08	0,82	0,52
Hund III	17,15	11,12	1,05	0,11	0,80	0,56

Ausser der quantitativen Bestimmung des Stickstoff- und Aschegehaltes wurden auch Fettanalysen im Koth und im Inhalt des isolirten Darmstückes ausgeführt. Der Fettgehalt des Hungerkothes vom Hund ist stets ein recht beträchtlicher. Müller fand ihn zwischen 17,7 und 47,9 % des trockenen Kothes schwankend. Auch beim hungernden Menschen (Cetti) erhielt Müller aus dem getrockneten Koth 35 % Fett.

Man glaubte bisher, dass das nicht direct von der Nahrung herstammende Fett in den Faeces mit dem Secret des Pancreas und der Leber in den Darm gelangen müsse. Es scheint aber, dass die Galle und der Pancreassaft nicht ausschliesslich die Quelle des im Hungerkoth befindlichen Fettes bilden. Denn auffallender Weise fanden sich bei meinen Versuchen in dem abgetrennten Darmstück stets reichliche Mengen von neutralem Fett, von Fettsäuren und von Seifen vor, sogar verhältnissmässig mehr, als deren der Koth enthielt. In der folgenden Tabelle ist der gesammte Fettgehalt — Neutralfett, freie Fettsäuren und Fettsäuren der Seifen — in Procenten der Trockensubstanz angegeben:

Versuchs-No.	Im Koth	Im Inhalt des Darmstückes
Hund I	16,5	29,7
Hund III	22,5	36,0
Hund II[1])	(9,1)	22,6
Hund IV[1])	(9,4)	? [2])
Hund V (Hunger)	18,7	—

1) Der procentisch so niedrige Fettgehalt ist bedingt durch die aschereiche Nahrung.

2) Die Fettanalyse ging verloren.

Digitized by Google

Der geringere Gehalt des Kothes an Fett gegenüber dem Fettgehalt des Darmstückinhaltes rührt wohl zum grössten Theil von der Beimischung anderer Bestandtheile zum Kothe her, z. B. von dem etwas höheren Aschegehalt. Möglicher Weise wird auch ein Theil der in den Darmkanal ausgeschiedenen Fette mit Hilfe des Pancreassaftes und der Galle von neuem resorbirt, während der Inhalt des Darmstücks weder mit Pancreassaft noch mit Galle in Berührung kommt.

Es wurde sowohl das Neutralfett, als auch die freien Fettsäuren und die Fettsäuren der Seifen quantitativ bestimmt. Der aus lufttrockenem Kothe mittels des Soxhlet'schen Apparates gewonnene Aetherextract wurde mit kohlensaurem Natron behandelt, wodurch die in ihm enthaltenen Fettsäuren verseift wurden und so von dem Neutralfett geschieden werden konnten. Die in dem Rückstand nach dem Extrahiren mit Aether vorhandenen Seifen wurden durch Salzsäure gespalten und die erhaltenen Fettsäuren wiederum im Soxhlet'schen Apparat mit Aether ausgezogen. Ich möchte aber kein besonderes Gewicht auf das gegenseitige quantitative Verhalten dieser drei Modificationen in dem isolirten Darmstück legen, da in demselben während der langen Versuchsdauer leicht Umsetzungen, vielleicht durch bacterielle Einflüsse, statthaben konnten. Es zeigen auch die gefundenen Zahlen grosse Schwankungen.

In der folgenden Tabelle sind die gefundenen Mengen der Fettsubstanzen in Procenten der Trockensubstanz angeführt:

	Neutralfett		Freie Fettsäuren		Fettsäuren der Seifen	
	Koth	Inhalt des Darmstückes	Koth	Inhalt des Darmstückes	Koth	Inhalt des Darmstückes
Hund I	3,21	10,05	12,85	13,10	0,42	6,54
„ III	3,88	3,82	8,21	29,58	10,36	3,11
„ II	2,63	0,99	3,56	13,89	2,95	8,23
„ IV	4,56	?	2,08	?	2,75	?
„ V (Hunger)	5,91	—	9,90	—	2,91	—

Digitized by Google

Auf 100 Theile des ganzen Aetherextractes treffen demnach:

	Neutralfett		Freie Fettsäuren		Fettsäuren der Seifen	
	im Koth	im Inhalt des Darmstückes	im Koth	im Inhalt des Darmstückes	im Koth	im Inhalt des Darmstückes
Hund I	19,5	33,9	77,9	44,1	2,6	22,0
„ III	17,3	9,2	36,6	82,1	46,1	8,6
„ II	28,8	4,4	39,0	59,2	32,2	36,4
„ IV	48,5	?	22,1	?	29,4	?
„ V (Hunger)	31,6	—	52,9	—	15,5	—

In kurzer Fassung ergeben sich aus meinen bisherigen Untersuchungen folgende Resultate:

Ich konnte die von Hermann gemachte Beobachtung der Ansammlung einer kothähnlichen Masse in einer nach seiner Methode isolirten Darmschlinge bestätigen. Die Anhäufung dieses Inhaltes ist, wie auch Hermann annimmt, durch Secretionsvorgänge bedingt.

Bei gewöhnlicher, an stickstofffreien Bestandtheilen nicht zu reicher Nahrung besteht ein grosser Theil, bei Fleischkost fast die ganze Masse des Kothes aus diesen Secretionsproducten, welche auch beim Hunger abgesondert werden. Durch Nahrungsaufnahme wird die Absonderung etwas gesteigert.

Die grossen Verdauungsdrüsen, wie die Leber und das Pancreas, haben fast keinen Antheil an dieser Kothbildung. Dieselbe kommt vielmehr fast ausschliesslich den in der Darmwandung gelegenen Drüsen zu. Desshalb hat auch der Inhalt einer isolirten Darmschlinge die gleiche Zusammensetzung wie der Hungerkoth, und fast die gleiche, wie der Fleischkoth.

Der bei mässiger Fleischkost in den Faeces enthaltene Stickstoff gehört nicht unresorbirten Bestandtheilen der Nahrung an, sondern stammt fast ausschliesslich von der Secretion in den Darm her. Die Aschebestandtheile des Fleisches dagegen werden weniger vollständig resorbirt.

Neben stickstoffhaltiger Substanz und ziemlich reichlicher Asche werden in das isolirte Darmstück auch nicht unbeträchtliche Mengen von fettartigen Stoffen secernirt.

Digitized by Google

III. Ueber die Resorption und Ausscheidung des Kalkes.

Der ausgewachsene Organismus der höheren Thiere und des Menschen bedarf nur einer sehr geringen Menge von Kalk in der Nahrung, um seinen Bestand an Kalk zu bewahren. Einen kleinen Hund von 3,8 kg Gewicht konnte E. Heiss[1]) mit täglich 150 g Fleisch und 20 g Fett, einer Nahrung, in welcher nur 0,043 g Kalk enthalten waren, während 308 Tagen im Kalkgleichgewicht erhalten. Grössere Thiere allerdings bedürfen auch einer grösseren Kalkmenge, so dass schwerere Hunde bei reiner Fleisch- und Fettkost Kalk von ihrem Körper abgeben[2]). Immerhin ist auch ihr Bedarf an Kalksalzen ein recht niedriger. Gewöhnlich befindet sich in der Nahrung eine bedeutend grössere Menge von alkalischen Erden, als der Körper zur Verwerthung bedarf, wobei namentlich schon der Kalkgehalt des Trinkwassers eine wichtige Rolle spielt.

Es tritt uns also die Frage entgegen: was geschieht mit dem Ueberschuss von Kalk in der Nahrung? Wird nur so viel davon resorbirt, als der Organismus eben bedarf, oder wird mehr in die Säfte aufgenommen? Was geschieht im letzteren Falle mit dem überschüssig resorbirten Kalk; wird er einfach wieder ausgeschieden, oder findet theilweise eine Ablagerung und Aufspeicherung an irgend einer Stelle des Körpers statt?

Beim Versuch, der Beantwortung dieser Fragen näher zu treten, ist zuerst auf die Wege Rücksicht zu nehmen, auf welchen der Kalk den Körper verlässt.

a) Kalk im Harn.

Es ist durch zahlreiche Untersuchungen erwiesen, dass der grösste Theil des eingenommenen Kalkes sich im Koth wiederfindet. Zwar ist das Verhältniss des im Harn zu dem im Koth ausgeschie-

1) E. Heiss, Kann man durch Einführung von Milchsäure in den Darm eines Thieres den Knochen anorganische Bestandtheile entziehen? Zeitschr. f. Biol. Bd. 12 S. 165, 1876.

2) S. hierüber: J. Forster, Ueber die Verarmung des Körpers, speciell der Knochen an Kalk bei ungenügender Zufuhr. Zeitschr. f. Biol. Bd. 12 S. 464, 1876, und

E. Voit, Ueber die Bedeutung des Kalkes für den thierischen Organismus. Zeitschr. f. Biol. Bd. 16 S. 55, 1880.

Digitized by Google

denen Kalkes, namentlich bei bestimmter Aenderung in der Zusammensetzung der Nahrung, ein wechselndes; den grösseren Kalkgehalt aber weisen immer die Faeces auf. Einen wesentlichen Einfluss auf diese Verhältnisse hat natürlich die Beschaffenheit und Reaction des Harnes. Ein Harn, welcher in seinem chemischen Verhalten ungünstige Bedingungen für die Lösung von Kalksalzen darbietet, kann, auch wenn von dem reichlich in der Nahrung zugeführten Kalk viel resorbirt werden sollte, doch nur wenig davon enthalten. So finden sich im Harne des Pflanzenfressers immer nur kleine Mengen von Kalk als kohlensaures Salz vor. Eine Ziege, an welcher Stohmann[1]) Versuche anstellte, schied 94,1 %, eine Ziege Bertram's[2]) 96,9 % des aufgenommenen Kalkes im Kothe aus; in einem Versuch von Henneberg[3]) fanden sich auf 100 g zugeführten Kalkes bei einem Hammel 4,7 g im Harn und 110,8 g im Koth vor. In dem sauren Harn der Carnivoren dagegen ist stets etwas mehr Kalk als phosphorsaures Salz enthalten. Der kleine Hund von Heiss schied 27 % des eingenommenen Kalkes im Harn und 73 % im Koth aus; in 24 Stunden trafen davon auf den Harn 0,012 g, auf den Koth 0,033 g. Nach neueren Untersuchungen von Tereg und Arnold[4]) verhält sich beim Fleischfresser die Menge des Kalkes im Harn zu der im Koth bei kalkarmer Nahrung wie 1 : 24 bis 1 : 32, welches Verhältniss bei Kalkreichthum in dem zugeführten Futter noch mehr zu Gunsten des Kothes geändert wird, so dass auf 1 g Kalk im Harn 46, ja bis zu 86 g Kalk im Koth treffen. Ein 34 kg schwerer Hund von Etzinger[5]) schied beim Hunger im Koth durchschnittlich 0.14 g CaO im Tage aus, während sich im Harn nur 0,066 g vorfanden, so dass demnach auf 1 g Kalk im Harn 21 g im Koth kommen. Bei animalischer Nahrung pro-

1) Stohmann, Biologische Studien, 1. Heft, S. 150, 1873; citirt nach Bertram.

2) J. Bertram, Ueber die Ausscheidung der Phosphorsäure bei den Pflanzenfressern. Zeitschr. f. Biol. Bd. 14 S. 336, 1878.

3) Henneberg, Neue Beiträge zur rationellen Fütterung der Wiederkäuer. S. 230, 1870.

4) Tereg u. Arnold, Das Verhalten der Kalkphosphate im Organismus der Fleischfresser. Pflüger's Arch. Bd. 32 S. 122, 1883.

5) Etzinger, Ueber die Verdaulichkeit der leimgebenden Gewebe. Zeitschrift f. Biol. Bd. 10 S. 99, 1874.

Digitized by Google

duciren auch die Pflanzenfresser einen an phosphorsaurem Kalk reicheren Harn, wie dies Weiske[1]) an einer Ziege beobachten konnte, welche er nur mit Milch fütterte. Diese Unterschiede bei verschiedenartiger Nahrung hat namentlich Bertram einer näheren Untersuchung unterzogen.

Viel weniger genau ist das Verhältniss der Kalkausscheidung im Koth und Harn beim Menschen untersucht. Ueber die Kalkausscheidung im Harn liegen zwar zahlreiche Angaben vor, es fehlen aber meist darauf bezügliche Analysen des Kothes mit genauer Abgrenzung. In der Abhandlung von Bertram finden sich hierüber folgende Zahlen (die Versuchsperson befand sich bei gewöhnlicher gemischter Nahrung im Kalkgleichgewicht):

	im Harn	im Koth
g CaO	0,166	0,233
„ „	0,095	0,292

Nach allen diesen Untersuchungen verlässt also nur der kleinere Theil des in der Nahrung aufgenommenen Kalkes mit dem Harn den Körper. Nun gelingt es allerdings in gewissen Fällen, durch grosse Gaben von Kalksalzen den Harn an Kalk reicher zu machen. Doch ist diese Vermehrung immer nur eine beschränkte und bei manchen derartigen Versuchen blieb sie ganz aus. So sah Etzinger (a. a. O.) nach Zufuhr von je 150 g fein geraspelter Knochen während dreier Tage bei seinem hungernden Hunde keine Steigerung eintreten. Ebensowenig wurde bei einem Versuche von Schetelig[2]) am Menschen durch Beimischung von $CaCO_3$ zur Nahrung die Kalkausscheidung im Harn alterirt. Auch Neubauer[3]) beobachtete beim Menschen nach Aufnahme von verschiedenen Kalksalzen in mindestens sieben Versuchstagen keine oder nur eine minimale Vermehrung desselben im Harn. Dagegen erhielt

1) Weiske, Ueber die verschiedene Zusammensetzung des Ziegenharnes bei rein vegetabilischer und rein animalischer Nahrung. Zeitschr. f. Biol. Bd. 8 S. 246, 1872.

2) Schetelig, Ueber die Herstammung und Ausscheidung des Kalkes im gesunden und kranken Organismus. Virchow's Arch. Bd. 82 S. 437, 1880.

3) Neubauer, Ueber die Erdphosphate des Harns. Journal f. prakt. Chemie, Bd. 67 S. 65, 1856.

Digitized by Google

Soborow,[1]) welcher zwei Männern zu Fleischkost Kreide gab, folgendes Resultat:

	1. Tag	2. Tag	3. Tag 8 g Kreide	4. Tag 10 g Kreide	5. Tag	6. Tag
CaO im 24stündigen Harn	0,2807 0,2162	0,2970 0,2734	0,7022 0,7303	0,9829 0,8704	0,3145 0,2717	0,2895 0,2667

Ein Hund Soborow's, welcher im Tag durchschnittlich 0,031 g CaO durch den Harn entleerte, schied bei der gleichen Nahrung mit Kreidezusatz in 32 Stunden 0,0983 g CaO aus. Nach Perl[2]) fanden sich in der 24stündigen Harnmenge eines 22 kg schweren Hundes im Mittel 0,03 g CaO, bei grösseren Gaben von Chlorcalcium stieg die Menge bis auf 0,126 g. Riesell[3]) stellte Versuche an sich selbst an. Er bestimmte die in 24 Stunden im Harn entleerte Menge der an Kalk und Magnesia gebundenen Phosphorsäure an vier Tagen im Mittel zu 0,042 g bei annähernd gleichbleibender Diät. Als er in der Folge zu jeder Mahlzeit ca. 10 g Kreide zu sich nahm, stieg die Ausscheidung der Phosphate bis zu 0,104 g.

Auch Tereg und Arnold geben bei Fütterung mit Tricalciumphosphat eine Vermehrung des Kalkgehaltes im Harn an. In einem Versuche, in welchem ein Hund von 39,9 kg Gewicht mit Hundekuchen gefüttert wurde, wovon die im Tag verzehrte Menge nur 0,78 g CaO enthielt, wurden im Harn durchschnittlich 0,0455 g CaO aus dem Körper entfernt. Als nun in einer zweiten Periode der Hund die gleiche Nahrung mit Hinzufügung von dreibasisch-phosphorsaurem Kalk erhielt (Gehalt des Futters an CaO = 5,14 g), schied er an vier aufeinanderfolgenden Tagen 0,0615, 0,0480, 0,2450, 0,0750 g CaO im Harn aus, woraus als Mittel 0,1077 resultirt. Die Zahl vom dritten Tage (0,2450) ist aber eine so hohe und eine mit den übrigen Zahlen so wenig übereinstimmende, dass wohl Zweifel an ihrer Richtigkeit aufkommen können, zumal da in einer dritten,

1) Soborow, Ueber die Kalkausscheidung im Harn. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1872, No. 39.

2) Perl, Ueber die Resorption der Kalksalze. Virchow's Archiv, Bd. 74 S. 54, 1878.

3) A. Riesell, Hoppe-Seyler's med. chem. Untersuch. H. 3, S. 319, 1868.

Digitized by Google

der zweiten unmittelbar folgenden Versuchsperiode, in welcher das Thier mit der sonst gleichen Nahrung 4,688 g CaO in Form von zweibasisch-phosphorsaurem Kalk erhielt, die Ausscheidung folgende war:

0,067, 0,044, 0,042, 0,058
Mittel = 0,053.

Aus den angeführten Beobachtungen ist also ersichtlich, dass auch bei sehr reichlicher Kalkzufuhr in der Nahrung zwar eine nicht unbedeutende relative Steigerung des Kalkgehaltes im Harn eintreten kann, dass aber die absolute Ausscheidungsgrösse immer eine kleine bleibt und dass namentlich die Vermehrung in der Ausfuhr gegenüber derjenigen in der Einfuhr jedesmal nur eine sehr geringe ist. Berechnet man aus den Versuchsergebnissen von Tereg und Arnold das Verhältniss des in der Nahrung eingenommenen Kalkes zu der Menge des im Harne ausgeschiedenen, so erhält man folgende Zahlen:

Kalkeinnahme g	Auf 1 g CaO in der Nahrung treffen im Harn g
0,78	0,058
5,14	0,021
4,688	0,011

b) Kalk im Koth.

Durch diese Beobachtungen ist aber natürlich noch nicht bewiesen, dass nur ein so geringer Gewichtsantheil von Kalk zur Resorption kommt. Denn der im Harn erscheinende Kalk stellt nicht den gesammten aus dem Darm in die Säfte aufgenommenen dar. Es kann kein Zweifel mehr bestehen, dass nur ein Theil des im Koth entleerten Kalkes aus der Nahrung nicht resorbirt worden ist; ein anderer Theil ist resorbirt und dann wieder in den Darm ausgeschieden worden, entweder durch die Drüsen der Darmwand oder durch die ausserhalb des Darmes liegenden grossen Verdauungsdrüsen. Denn schon im Hungerkoth wird stets eine gewisse Menge von Kalk entleert. Mein hungernder Hund von einem mittleren Gewicht von 17,23 kg zeigte in der Asche des Kothes einen Kalkgehalt von 21,07 % und schied mit den Faeces im Tag 0,23 g CaO aus.

Digitized by Google

Es ist also jedenfalls auch bei Nahrungsaufnahme ein Theil des im Koth entleerten Kalkes als resorbirter und wieder ausgeschiedener Kalk zu betrachten und zwar wohl eine grössere Menge, als beim Hunger, analog der Mehrausscheidung von Aschebestandtheilen überhaupt und von Stickstoff während der Verdauung. Dies zeigen die Resultate meiner Versuche, denn ich fand jedesmal in dem Inhalt des abgetrennten Darmstückes eine nicht unbedeutende Menge von Kalk, von 22,9—32,2 %, im Mittel 27,5 % der Asche. Diese Kalkmenge, welche in 24 Stunden auf 1 qm Darmoberfläche berechnet bis zu 0,15 g betrug, ist als annähernd reines Product der Secretionsthätigkeit der Darmwandung zu betrachten.

Als Organ, durch dessen Vermittlung die Kalkausscheidung erfolgen kann, kommt ausser den tubulösen Drüsen des Darmes hauptsächlich noch die Leber in Betracht. Ich habe vorher dargethan, dass die Betheiligung der Galle bei diesen Vorgängen nur eine recht geringe sein kann, denn bei der Vergleichung des Kalkgehaltes im Koth des normalen und des Gallenfistelhundes enthält nach den angegebenen Versuchen von C. Voit der Koth des Fistelhundes nicht weniger Kalk, als der des normalen Hundes:

	Normaler Hund		Gallenfistelhund	
	bei 1000 g Fleisch	bei 600 g Fleisch	bei 1300 g Fleisch	bei 1600 g Fleisch
g CaO in 24 Stunden	0,51	0,30	0,67	0,45

Wäre die Ausscheidung von Kalk durch die Galle eine wesentliche, so müsste im Koth des Gallenfistelhundes ein merkliches Absinken des Kalkgehaltes zu beobachten sein.

Als Stütze dieser Anschauung lassen sich meine Versuchsresultate gut verwerthen.

	Kalk im Koth g			Kalk im Inhalt des isolirten Darmstückes	
	Hund V (Hunger)	Hund I	Hund III	Hund I	Hund III
% der Trockensubstanz	4,51	5,17	6,69	3,62	2,85
% der Asche	21,07	30,96	39,03	29,22	25,65
in 24 Stunden g	0,23	0,27	0,41	0,02	0,03
in 24 Stunden auf 1 qm g	0,15	0,25	0,31	0,15	0,13

Digitized by Google

Die Tabelle lässt erkennen, dass sich die Asche des Kothes und des im abgebundenen Darmstück befindlichen Inhaltes in ihrem Procentgehalt an Kalk nur wenig von einander unterscheiden. In dem bei mässiger Fleischnahrung entleerten Koth finden sich z. B. in der Asche im Mittel 34,99 %, im isolirten Darmstück 27,44 % CaO. Da man von der ersteren Zahl immerhin noch eine gewisse Menge aus der Nahrung stammenden, nicht resorbirten Kalkes abziehen muss, so sind die beiden Werthe nicht wesentlich verschieden. Ebenso stellt es sich bei Berechnung auf gleiche Zeit und gleiche absondernde Darmfläche. In der aus dem Inhalt des isolirten Darmstückes gewonnenen Asche findet sich sogar mehr Kalk, als in derjenigen des Hungerkothes, wohl als Folge der stärkeren Secretion bei der Verdauung. Hiermit stehen auch andere neuere Beobachtungen im Einklang. L. Jankau[1]) hat direct nachgewiesen, dass mit der Galle nur ganz geringe Mengen von Kalk aus dem Organismus entfernt werden. Es ist demnach die Kalkausscheidung in den Darm der Hauptsache nach als Function der in der Darmwand liegenden Drüsen zu betrachten.

Wie eben erwähnt, ist der Aschegehalt des Darmstückinhaltes procentisch ein etwas geringerer als der des Kothes. Ich habe dies auf eine weniger ausgiebige Resorption der Aschebestandtheile der Nahrung zurückgeführt. Dem entsprechend ist auch, obwohl der Kalkgehalt der Asche des Kothes und des Darmstückinhaltes fast der gleiche ist, dennoch der Kalkgehalt in Procenten der gesammten Trockensubstanz ausgedrückt, oder auf 24 Stunden und 1 qm Darmoberfläche berechnet, im abgebundenen Darmstück ein etwas geringerer.

Die Kalkausscheidung durch den Darm erreicht beim Hunger in 24 Stunden keine grossen Werthe. Ich lasse in der nachstehenden Tabelle einige darauf bezügliche Angaben folgen.

(Siehe Tabelle Seite 364.)

Ich habe nun zu untersuchen, wie viel von dem in den Darm gelangten Kalk resorbirt und wie viel davon wieder in den Darm ausgeschieden wird. Es findet möglicherweise bei reichlicher Zufuhr

1) L. Jankau, Ueber Cholestearin- und Kalkausscheidung mit der Galle. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 29 S. 237, 1891.

Digitized by Google

Gewicht des Hundes	Zahl der Hungertage	CaO in 24 Stunden	Beobachter
kg		g	
37	28	0,431	F. Hofmann [1])
30	6	0,104	C. Voit [1])
23	7	0,155	M. Gruber [1])
34	—	0,14	Etzinger [2])
17	19	0,226	F. Voit

von Kalk eine beträchtliche Steigerung der Resorption desselben und in Folge davon auch der Wiederausscheidung durch die Darmdrüsen statt. Ueber diesen Punkt sind die Meinungen der Autoren getheilt.

Da, wie wir gesehen haben, die Kalkmenge im Harn im Verhältniss zum aufgenommenen Kalk immer eine geringe bleibt, so müssen diejenigen, welche sich für eine ausgiebige Resorption entscheiden, auch eine hohe Ausscheidung in den Darm annehmen; hält man die letztere dagegen für eine gering bemessene, so muss damit auch auf eine beschränkte Resorption geschlossen werden.

Während einige Autoren, wie Nothnagel und Rossbach[3]) die Ausscheidung von Kalksalzen durch den Darm als eine minimale angeben, andere, wie Lehmann[4]), sie ganz vermissen, sind Wildt[5]) und Tereg und Arnold (l. c.) zu anderen Resultaten gelangt.

Wildt gibt an, dass $^3/_4$ des eingeführten Kalkes im Darm des Pflanzenfressers resorbirt und $^2/_3$ davon wieder in den Darm ausgeschieden würden. Diese Wildt'schen Versuche sind aber keineswegs einwandfrei und haben lebhafte Gegenäusserungen hervorgerufen; namentlich sind sie von Wilckens[6]) einer scharfen und wohl gerechtfertigten Kritik unterzogen worden.

Tereg und Arnold spritzten saures Calciumphosphat in grösseren Mengen unter die Haut von Hunden ein. Nach einer Ein-

1) Siehe Müller, a. a. O. S. 334 f.

2) a. a. O. S. 99.

3) Nothnagel u. Rossbach, Handbuch d. Arzneimittellehre. 3. Aufl. S. 79, 1878.

4) K. B. Lehmann, Eine Thiry-Vella'sche Darmfistel an der Ziege. Pflüger's Arch. Bd. 33 S. 180, 1884.

5) E. Wildt, Ueber die Resorption und Secretion der Nahrungsbestandtheile im Verdauungskanal des Schafes. Chem. Centralbl. 1875, S. 40.

6) Zeitschr. f. Biol. Bd. 14 S. 281, 1878 und Bd. 15 S. 203, 1879.

Digitized by Google

spritzung von 5 g des Salzes fanden sie in einem Versuche im Harn eine Ausscheidung von durchschnittlich 0,071 g, in einem zweiten Versuche eine solche von 0,068 g CaO. Aus dieser Beobachtung, nach welcher im Harn nach der Injection weniger Kalk gefunden wurde, als in dem injicirten Salz enthalten war, zogen sie den Schluss, dass die fehlende Menge nach dem Darm hin abgeschieden worden sei. Die Injectionsstellen waren aber beide Male ödematös geschwollen und bei Berührung sehr schmerzhaft; die Hunde lagen fortwährend auf der gesunden Seite und der eine ging am vierten Tage nach der Injection zu Grunde, während der andere am fünften oder sechsten Tage danach wegen seines elenden Befindens getötet wurde. Ist hier nicht der Gedanke sehr nahe liegend, dass von dem injicirten Salz, wenn auch nicht Alles, so doch wenigstens der grösste Theil der „fehlenden Menge" an der Einspritzungsstelle im Unterhautzellgewebe liegen geblieben sei?

Endlich hat noch J. Forster[1]) in neuerer Zeit auf einem bis dahin noch unbetretenen Wege die Frage zu entscheiden gesucht und ist zu der Auffassung gekommen, dass ein beträchtlicher Antheil von dem in gewissen Nahrungsmitteln verzehrten Kalk beim Fleischfresser und wohl auch beim Menschen im Magen und oberen Theil des Darmkanales resorbirt wird. Die Aufnahme des Kalkes in den Körper wäre also nach ihm eine reichliche, eine über das Bedürfniss des Organismus hinausgehende. Der überschüssig aufgenommene Kalk soll dann, nachdem er den Blutstrom durchkreist, in den Darm wieder ausgeschieden werden.

Forster verfuhr folgendermaassen: Er liess Hunde nach zwei- bis dreitägiger reiner Fleischzufuhr 60 Stunden lang hungern und gab ihnen dann, nachdem der Dickdarm durch Clysmata möglichst entleert worden war, kalkhaltige Nahrung. Nach 1—4½ Stunden wurden die Thiere getötet, der Darm an verschiedenen Stellen unterbunden, aus den einzelnen Stücken der Inhalt sorgfältig gesammelt und auf seinen Kalkgehalt geprüft. Dabei wurde jedesmal ein grösserer oder kleinerer Theil des eingeführten Kalkes im Magen

1) J. Forster, Beiträge zur Kenntniss der Kalkresorption im Thierkörper. Arch. f. Hygiene Bd. 2 S. 385, 1884; siehe auch J. Bijl, Inaug.-Diss., Heidelberg, 1884.

Digitized by Google

und Dünndarm nicht wiedergefunden. Dieses Deficit bezeichnet Forster als „minimale Kalkresorption", welche in seinen Versuchen eine Grösse bis zu 87% des eingegebenen Kalkes erreicht. Nun nimmt er aber an, dass von dem im Dünndarm gefundenen Kalk zwei Dritttheile aus dem Darmsaft, der Leber u. s. w. secernirt worden seien, wonach er eine „wahrscheinliche Grösse der Kalkresorption" erhält, welche bis zu 94% der eingeführten Kalkmenge erreicht, und die er freilich selbst als „willkürlich angenommen" bezeichnet.

Forster rechnet als secernirten Kalk jedesmal $^2/_3$ des im Darm gefundenen, gleichgültig, ob er 0,5 oder nur 0,06 g Ca eingeführt hatte. Eine derartige Rechnung kann aber wohl nicht ganz zutreffend sein; denn wenn von 0,06 g Ca 0,04 resorbirt werden, so ist damit noch nicht gesagt, dass von 0,5 g ebenfalls $^2/_3$, also 0,33 g aufgenommen werden. Nach den Resultaten, welche ich aus meinen Versuchen erhalten habe, muss ich, wie ich später näher ausführen werde, diese Schätzung als eine zu hohe bezeichnen.

Ich habe demnach nur mit denjenigen Zahlen zu rechnen, welche Forster als „minimale Kalkresorption" anführt. Aber auch hier ist es mir möglich zu zeigen, dass sie nicht ganz den thatsächlichen Verhältnissen entsprechen, sondern über den factischen Werth hinausgehen.

Dass Forster so hohe Procentzahlen gefunden hat, liegt zum Theil daran, dass er nur mit kleinen Mengen von Kalkverbindungen arbeitete. Zweifellos wird ja aus der Nahrung Kalk aufgenommen, um den Bedarf des Körpers zu decken; wenn nun wenig Calcium in der Nahrung gegeben wird, so ist es sehr gut möglich, dass ein grosser Procentsatz resorbirt wird; absolut ist es aber doch sehr wenig. Es kommt darauf an, zu zeigen, ob auch bei beträchtlicher Steigerung der Kalkzufuhr die Resorption progressiv in die Höhe geht.

Diese niedrigen Kalkgaben können in einigen Versuchen Forster's den alleinigen Grund für die hohen Procentzahlen der Kalkresorption ausmachen; so zeigt z. B. gerade der Versuch 11 bei der geringsten Calciumzufuhr von nur 0,067 g die höchste Resorption von 87%. Bei den anderen Versuchen dagegen, in welchen mehr Kalk dargereicht wurde, ist noch ein anderer Grund dafür vorhanden.

Digitized by Google

Forster hat nämlich nur den Magen- und den Dünndarminhalt zur Kalkanalyse herbeigezogen, weil er sicher sein zu können glaubte, dass von dem eingeführten Calcium während der kurzen Versuchsdauer nichts in den Dickdarm übergegangen sei. Diese Annahme stützte er darauf, dass er bei einer Anzahl seiner Versuche (nicht bei allen), in welchen er den Thieren Russ eingab, weder makroskopisch noch mikroskopisch Partikelchen desselben im Dickdarm auffinden konnte; ebensowenig war in einem Versuche nach Darreichung von Milch im Dickdarm Zucker nachzuweisen. Sowohl Zucker als auch Russ liessen sich aber bis in die tieferen Theile des Dünndarms verfolgen; ja in einigen Versuchen war sogar der Kalkgehalt im Ileum ein höherer, als im Duodenum. Da ist es denn doch sehr leicht möglich, dass kleine Mengen von Kalk (nur um solche handelt es sich bei den Versuchen Forster's und Bijl's) die Bauhin'sche Klappe passirten und so der Analyse entgingen. Denn obwohl die obere Hälfte des Dickdarmes stets leer von Fäces war, so hätte man vielleicht doch durch Abspülen der Schleimhaut mit Wasser Kalk finden können.

Um diesen Vermuthungen eine Basis zu geben, habe ich die Versuche Forster's wiederholt, mit dem Unterschied, dass ich grössere Dosen von Kalk gab, und habe gesehen, dass dabei innerhalb der von Forster eingehaltenen Zeit Kalk bis in die oberen Partien des Dickdarms gelangen kann. Grössere Dosen, auf einmal gegeben, passiren nun allerdings den Darm schneller als kleine; ich habe aber nicht nur Spuren, sondern grössere Mengen im oberen Theil des Dickdarms gefunden, so dass ich auch nach kleinen Kalkgaben die Möglichkeit eines natürlich wesentlich beschränkteren Uebertrittes im Auge behalten muss.

Es wurden zwei derartige Versuche an kleinen Hunden gemacht. Vor dem Versuch bekamen die Thiere Fleisch und mussten dann bis zu 60 Stunden hungern, während welcher Zeit der Dickdarm durch Clysmata möglichst entleert wurde. Als kalkhaltiges Futter wurde Milch mit Tricalciumphosphat gegeben. Nach vier Stunden erfolgte die Tötung, worauf in situ an der Cardia, am Pylorus, ungefähr in der Mitte des Dünndarms, an der Valvula Bauhini und am Anus Ligaturen angelegt wurden; auch wurde der Blind-

Digitized by Google

darm abgebunden. Der Darm wurde äusserlich tüchtig mit destilirtem Wasser abgewaschen, und dann der Inhalt der einzelnen Stücke in Schalen gesammelt, wobei die der Schleimhaut anhaftenden Reste sorgfältig und schonend mit destillirtem Wasser abgespült wurden.

Versuch No. VI.

Gewicht des Hundes = 4,74 kg. Am 5. Juli 1892 erhielt der Hund 200 g ausgeschnittenes Fleisch und wurde dann 60 Stunden auf Carenz gesetzt. In dieser Zeit erhielt er 5 g Glycerin in das Rectum eingespritzt, worauf zuerst fester, dann dünnerer schwarzer Fleischkoth entleert wurde. Am 8. Juli bekam das Thier 300 ccm gewärmte Milch mit 14,996 g dreibasisch phosphorsaurem Kalk. Kurz nachher erfolgte geringes Erbrechen; das Erbrochene wurde sorgfältig aufgesammelt und der in ihm enthaltene Kalk zu 0,019 g bestimmt. Vier Stunden nach der Nahrungsaufnahme wurde der Hund durch Chloroform getötet, wobei etwas (ca. 30 ccm) dünner heller Koth entleert wurde. Im Magen zeigte sich ein grosser Caseïnklumpen. Der ganze Dünndarm war mit einer goldgelben, breiigen, nicht dünnflüssigen Masse angefüllt, in welcher deutlich die Caseïnflöckchen sichtbar waren. Die gleiche Masse fand sich im Blinddarm und im oberen Theil des Dickdarms, nur war sie hier schon etwas dunkler gefärbt. Dieser Koth im Dickdarm war nicht flüssig, wie der entleerte Koth. Offenbar hatte die Glycerininjection eine stärkere Reizung des unteren Theiles des Dickdarms und damit die dünne Entleerung bewirkt.

Im zugeführten Futter befanden sich:

	% CaO	g CaO
in 300 ccm Milch[1] . .	0,1913	0,574
in 14,9958 g $Ca_3(PO_4)_2$	35,083	5,261
		5,835
Davon abgezogen der im Erbrochenen befindliche Kalk		0,019
Im Ganzen gefüttert		5,816

1) 100 ccm Milch wurden verascht und in der Asche der Kalk in der früher angegebenen Weise bestimmt.

Digitized by Google

Gefunden wurden:

	g CaO
im Magen	0,708
im oberen Theil des Dünndarms .	1,002
im unteren Theil des Dünndarms .	3,343
im Blinddarm	0,391
im Dickdarm	0,273
Im ganzen Darmtractus	5,717

Es fehlen also 0,099 g = 1,7 %.

Nun hatte aber der bei der Tötung entleerte flüssige Koth nicht die Beschaffenheit des Fleischkothes, so dass er höchst wahrscheinlich von der zum Versuch gehörigen Milchkost stammte. Er enthielt 0,100 g CaO. Wenn ich diese 0,1 g noch in Rechnung bringe, so erhalte ich 5,817 g CaO, eine Kalkabgabe, welche der Aufnahme vollständig gleichkommt.

Da aber dieser Versuch in Folge der unsicheren Kothabgrenzung kein zweifelloses Resultat ergab, so habe ich noch einen zweiten Versuch dieser Art folgen lassen.

Versuch No. VII.

Gewicht des Hundes = 6,75 kg. Am 4. October gemischtes Fressen, darnach 48 Stunden Hunger. Am 6. October bekam der Hund 200 g ausgeschnittenes Fleisch, dann folgte wieder 48stündiger Hunger. Der Dickdarm wurde durch einen grossen Einlauf mit destillirtem Wasser möglichst entleert, es erfolgte aber noch kein Abgang von Fleischkoth. Am 8. October erhielt das Thier 300 ccm lauwarme Milch und 9,9829 g Tricalciumphosphat. Vier Stunden darnach wurde es getötet. Der Darm wurde wie bei Versuch VI behandelt. Im Magen fand sich wieder ein grosser Caseïnklumpen. Der ganze Dünndarm war mit goldgelbem, breiigem Koth von schwach sauerer Reaction angefüllt. Auch im Blinddarm waren noch Caseïnflöckchen sichtbar, ebenso im obersten Theile des Dickdarms. Der übrige Dickdarm war fast leer, zusammengezogen, nur ganz unten fand sich eine geringe Menge festen, schwarzen Fleischkothes. Im zugeführten Futter befanden sich:

Digitized by Google

	% CaO	g CaO
in 300 ccm Milch	0,176	0,529
in 9,9829 g $Ca_3(PO_4)_2$	35,321	3,526
		4,055

Gefunden wurden:

	g CaO
im Magen	1,504
im Dünndarm	2,086
im Blinddarm	0,407
im Dickdarm (oberer Theil).	0,063
im ganzen Darmtractus	4,060

Im Fleischkoth befanden sich ausserdem noch 0,013 gr Ca O.

Durch diese beiden Versuche ist bewiesen, dass von einer Nahrung, wie ich sie hier gegeben habe, innerhalb 4 Stunden schon beträchtliche Mengen bis in den oberen Theil des Dickdarmes gelangen können. Hierbei möchte ich noch einmal ausdrücklich bemerken, dass im Versuch VI die Faeces nur im untersten Dickdarmabschnitt von dünner Consistenz waren, während der übrige Darminhalt, wie auch derjenige im Versuch VII in seiner Beschaffenheit ganz der Norm entsprach. Wenn aber bei einer reichlichen Kalkzufuhr beträchtliche Mengen von Kalk im Zeitraum von vier Stunden in den oberen Dickdarm gelangen, so muss, wie ich schon angeführt habe, die Möglichkeit anerkannt werden, dass auch bei geringeren Kalkgaben kleinere Mengen in derselben Zeit so weit nach abwärts geschafft werden können.

Ferner habe ich eine gleichgrosse Quantität Kalk in dem Darmkanal wiedergefunden, wie sie den Hunden eingegeben worden war. Das bedeutet natürlich nicht, dass nichts von dem aufgenommenen Kalk zur Resorption gekommen sei; es kann immerhin eine gewisse Menge resorbirt und eine dementsprechende Menge secernirt worden sein. Dafür könnte sprechen, dass ich beim Versuch VII eine Kalkausgabe im Koth gefunden habe, welche die Einnahme überschreitet, allerdings nur um 5 mgr, was innerhalb der Versuchsfehler liegt. Im Momente der Tötung würde also hier möglicherweise die Aufnahme von der Ausscheidung übertroffen gewesen sein.

Digitized by Google

Man könnte sogar sagen, die Kalkresorption sei in meinen Versuchen eine sehr grosse gewesen; ich hätte nur deswegen sämmtlichen Kalk im Darmkanal wieder gefunden, weil die Ausscheidung ebenfalls eine hohe gewesen sei. Diese Auffassung halte ich aber nicht für richtig, wie ich im Folgenden zeigen will.

Ich habe nämlich versucht, der Entscheidung dieser Frage mittels der Hermann'schen Versuchsanordnung näher zu treten.

Um zu erfahren, ob und wie sich die Kalkausscheidung durch den Darm bei grossem Kalkreichthum in der Nahrung verändert, erhielten die Hunde im Versuch Nr. II und IV zu Fleisch und Speck reichliche Mengen von Calcium. Da bei Hund II, welcher den Kalk in Form gebrannter Pferdeknochen erhielt, darnach Diarrhoeen auftraten und diese vielleicht auf der mechanischen Reizung der Darmschleimhaut durch das Knochenpulver beruhten, so wurde bei Hund IV das Pulver in wenig Salzsäure gelöst, die Lösung stark mit Wasser verdünnt und mit Natronlauge fast neutralisirt. Diese Flüssigkeit wurde dem Futter innig beigemischt und von dem Hunde ohne Widerstreben aufgenommen.

Bei der langen Versuchsdauer von drei Wochen musste, falls die Ausscheidung in den Darm durch den grösseren Kalkgehalt der Nahrung eine irgendwie merkliche Beeinflussung erlitt, ein deutlicher Unterschied in der Kalkmenge des Inhaltes des abgebundenen Darmstückes zwischen den unter Kalkmangel und den unter Kalküberfluss stehenden Thieren offenbar werden.

Ich konnte jedoch bei den grossen Kalkgaben, wie sie die beiden Hunde Nr. II und IV erhielten, keine Vermehrung des Kalkes im Inhalt der isolirten Darmstrecke wahrnehmen.

	Kalk im Koth g					Kalk im Inhalt des isolirten Darmstückes g			
Hund Nr.	V	I	III	II	IV	I	III	II	IV
% d. Trockensubstanz	4,51	5,17	6,69	(18,75) [1]	(12,26)	3,62	2,85	5,01	1,42
% der Asche	21,07	30,96	39,03	(42,89)	(50,94)	29,22	25,65	22,91	32,26
in 24 Std. g	0,25	0,27	0,41	(2,21)	(1,82)	0,02	0,03	0,04	0,01
in 24 Stunden auf 1 qm g	0,15	0,25	0,31	(2,25)	(1,31)	0,15	0,13	0,16	0,09

1) Die eingeklammerten hohen Zahlen beruhen auf der reichlichen Kalkzufuhr in der Nahrung.

Digitized by Google

Während bei den beiden mit Fleisch und Speck, also mit kalkarmem Futter ernährten Hunden I und III der Kalkgehalt in Procenten der Trockensubstanz in dem ausgeschalteten Darmstück 3,62 und 2,85, also im Mittel 3,23, in Procenten der Asche 29,22 und 25,65, im Mittel 27,44 beträgt, ist derselbe bei den Hunden II und IV, welche sehr viel Kalk zugeführt bekamen, in Procenten der Trockensubstanz 5,01 und 1,42, Mittel 3,22, in Procenten der Asche 22,91 und 32,38, Mittel 27,58. Namentlich aber erhält man bei Beziehung auf 24 Stunden und auf 1 qm Darmoberfläche in beiden Fällen fast die gleichen Werthe: bei Hund I und III (kalkarme Nahrung) 0,15 und 0,13, Mittel 0,14, bei Hund II und IV (kalkreiche Nahrung) 0,16 und 0,09, Mittel 0,13. Daraus ist ersichtlich, dass zwar eine gewisse Menge von Kalk durch die Darmdrüsen eliminirt wird, dass aber die Grösse dieser Ausscheidung durch reichliche Kalkgaben in der Nahrung gar nicht oder nur wenig alterirt wird.

c) Versuche über die Resorption des Kalkes.

Da, wie ich im Vorhergehenden gezeigt habe, sowohl der Kalkgehalt des Harnes als auch der des Kothes im engeren Sinn, d. h. des durch die Verdauungsdrüsen gelieferten Secretes, durch Steigerung in der Kalkzufuhr nur mässig in die Höhe zu treiben ist, so ergibt sich daraus der Schluss, dass die Kalkresorption im Organismus sich in ziemlich engen Grenzen bewegt.

Es wäre allenfalls noch an eine Aufspeicherung und spätere langsame Wiederausscheidung des Kalkes zu denken. Die bis jetzt vorliegenden Versuche bringen aber hiefür keine Anhaltspunkte. Denn die durch reichliche Kalkaufnahme erzeugte Mehrausscheidung von Kalk geht in kürzester Zeit wieder zur Norm zurück, wie sich aus dem schon angeführten Versuche Soborow's am Menschen deutlich ersehen lässt:

	1. Tag	2. Tag	3. Tag 8 g Kreide	4. Tag 10 g Kreide	5. Tag	6. Tag
CaO im 24 stündigen Harn	0,2807 0,2162	0,2970 0,2734	0,7022 0,7303	0,9829 0,8704	0,3145 0,2717	0,2895 0,2667

Auch in meinen Versuchen müsste sich das bei ihrer langen Dauer geltend machen.

Digitized by Google

Die Versuche Bertram's, welcher nach dem Aussetzen der grossen Kalkzufuhr noch während 8 Tagen eine geringe Steigerung der Kalkausscheidung beobachtete, sprechen keineswegs für eine Aufspeicherung, da dieselben am Pflanzenfresser angestellt sind, in dessen Blinddarm die Ingesta bekanntlich bis zu 8 Tagen verweilen können, so dass während dieser ganzen Zeit Kalk aus ihnen resorbirt werden kann.

Es kann natürlich nicht ganz gleichgültig sein, in welcher chemischen Form die Kalksalze in der Nahrung enthalten sind. In Wasser und Säuren unlösliche Kalkverbindungen müssen wohl direkt als unresorbirbar bezeichnet werden. Die in Lösung eingeführten oder die im Magen durch die Salzsäure gelösten Salze des Calciums können aber auch nicht ohne weiteres resorbirt werden. Sie bleiben zwar im Darm gelöst, so lange der Inhalt sauer reagirt, wie dies beim Fleischfresser gewöhnlich der Fall ist, und wie es auch bei der Mehrzahl meiner Versuche beobachtet wurde. Dagegen muss der Kalk schon im Darm bei alkalischer Reaction und Anwesenheit von Dinatriumphosphat herausfallen. Unter allen Umständen aber wird er ausgefällt bei Berührung mit dem alkalischen, dinatriumphosphathaltigen Serum, weshalb ein Uebergehen desselben als anorganisches Salz in den circulirenden Säftestrom kaum denkbar ist.

Dagegen ist, nachdem die Eisenalbuminate aufgefunden waren, die Aufmerksamkeit auf die Kalk-Eiweissverbindungen gelenkt worden. Kühne[1]) hat schon die Vermuthung ausgesprochen, dass die im Serum enthaltenen geringen Kalkmengen mit dem Eiweiss in näherer Verbindung stehen müssen, da sie sonst in der alkalischen Flüssigkeit nicht gelöst sein könnten, und da sie beim Coaguliren des Eiweisses mit ausgefüllt werden, eine Ansicht, welche auch C. Voit[2]) geäussert hat. Fokker[3]) ist es gelungen, derartige Kalk-Eiweissverbindungen, — Kalk-Albuminate — darzustellen und sie mit grösster Wahrschein-

1) Kühne, Physiol. Chemie. 1868, S. 184.

2) C. Voit, Physiologie des allgemeinen Stoffwechsels u. der Ernährung. 1881, S. 380.

3) A. Fokker, Ueber das Vorkommen von gelösten Erden u. Phosphorsäure im alkalischen Blut. Pflüger's Arch. Bd. 7 S. 274, 1873.

Digitized by Google

lichkeit im Blutserum nachzuweisen. Er zeigte, dass das Blutserum phosphorsauren Kalk enthält, welcher mit dem Eiweiss verbunden ist, und gab begründete Anhaltspunkte für die Annahme, dass der gesammte Kalk als derartige Verbindung im Serum enthalten sei, dass also im Blutserum eine andere Kalkverbindung nicht existire. Auf diese Weise können aber im Blute wohl nur geringe Mengen von Kalk gebunden und in Lösung erhalten werden, wie auch aus dem niedrigen Kalkgehalt der künstlichen Kalk-Eiweissverbindungen hervorgeht.

Es ist kaum möglich, durch gewöhnliche Fütterungsversuche zu entscheiden, wie viel von dem im Futter befindlichen Kalk zur Resorption gelangt. Die Differenzen zwischen Einnahmen und Ausgaben sind dabei meist sehr klein, und die fast unvermeidlichen Versuchsfehler, gegen welche man anzukämpfen hat, verhältnissmässig recht gross. Es ist schon nicht ganz leicht, einem Thier eine bestimmte Menge von Kalk quantitativ einzugeben; dazu kommen dann noch die Schwierigkeiten bei der Abgrenzung des auf die Versuchsreihe treffenden Kothes und die Unsicherheit über die Herkunft der im Koth gefundenen Kalkmengen. Diese Schwierigkeiten werden überwunden, wenn man die Kalklösung in eine Darmschlinge einspritzt.

Ich habe nun auf diese Weise mehrere Versuche über die Resorbirbarkeit einiger Kalkverbindungen gemacht und zu diesem Zwecke eine Versuchsanordnung gewählt, welche von der von C. Voit und Bauer[1]) in ihrer Arbeit über die Eiweissresorption angegebenen etwas abwich. Hunden, welche zur Entleerung des Dünndarms längere Zeit gehungert hatten, wurde in Aethernarkose das Abdomen geöffnet, worauf ein grösseres Dünndarmstück hervorgezogen und an zwei von einander ziemlich entfernt liegenden Stellen mit einem starken Seidenfaden abgeschnürt wurde. In dieses geschlossene Darmstück wurde dann die Kalklösung eingespritzt. Zur Injection wurde eine absolut dichte, ca. 50 ccm fassende, zerlegbare Glasspritze benützt, deren Canüle, von der Form und Stärke derjenigen einer grösseren Aspirationsspritze, durch einen Kautschukschlauch mit der Spritze in Verbindung stand. Es wurden immer

1) C. Voit u. J. Bauer, Ueber die Aufsaugung im Dick- u. Dünndarm. Zeitschr. f. Biol. Bd. 5 S. 536, 1869.

Digitized by Google

möglichst langsam 50—100 ccm der Lösung eingespritzt. Um beim Herausziehen der Canüle ein Zurückfliessen von Flüssigkeit aus dem gefüllten Darmstück unmöglich zu machen, wurde vorher ein feiner Seidenfaden in der Darmwand zwischen Muscularis und Serosa um die Canüle herumgelegt und während des Herausziehens der Canüle zugezogen. So gelang es, ein Herausfliessen der injicirten Lösung vollständig zu vermeiden. Zur Einspritzung wurde eine abgemessene Flüssigkeitsmenge mit genau bestimmtem Kalkgehalt bereit gehalten, und nach der Injection die Spritze und die Canüle mit destillirtem Wasser gereinigt, dieses Waschwasser mit der übrig gebliebenen Flüssigkeit vereinigt und deren Kalkgehalt ermittelt. Auf diese Weise war es möglich, mit grosser Genauigkeit die Menge des eingespritzten Kalkes zu erfahren. Nach der Injection wurde die Bauchwunde geschlossen, fünf Stunden danach das Thier getötet und sowohl in dem Inhalt des Darmstückes als auch in der Wandung desselben der Gehalt an Calciumoxyd bestimmt. Zur Controle wurde in gleicher Weise ein anderes gemessenes Darmstück auf Kalk untersucht. Denn es ist möglich, dass die Abspülung des Kalkes von der Darmschleimhaut nicht vollständig gelingt, oder dass in die Darmwand aufgenommener Kalk dort niedergeschlagen wird. Bei Forster's Versuchen[1]) trat keines von beiden Vorkommnissen ein; er fand in der Trockensubstanz der Magen- und Darmschleimhaut den gleichen Procentgehalt an Kalk, wie in derjenigen des Blutes und des Muskels, schwankend zwischen 0,05—0,07%. Ich habe ebenfalls in der Mehrzahl meiner Versuche allen Kalk durch Abspülen der Darmschleimhaut erhalten, doch kam es vor, dass die vollständige Abspülung mit Schwierigkeiten verknüpft war. In diesem Falle wurde dann einfach das ganze Darmstück mit Inhalt verascht und der auf die Darmwandung treffende Kalkantheil aus dem Kalkgehalt des Controldarmstückes ermittelt.

Aus den Versuchen von C. Voit und Bauer geht hervor, dass in einer auf die angegebene Weise isolirten Darmschlinge eine ergiebige Resorption von Eiweisslösungen stattfindet. Von Pepton wurden 97%, von flüssigem Hühnereiweiss 16—33% innerhalb 1—4 Stunden aufgenommen. Es sei dies angeführt, um dem Ein-

1) Arch. f. Hygiene. Bd. 2 S. 398.

Digitized by Google

wand zu begegnen, dass in einem derartig abgeschnürten Darmstück die Resorptionsthätigkeit aufgehoben sein könnte.

Es musste vor Allem interessiren, auf diese Weise das Verhalten der Kalk-Albuminate zu prüfen. Ich habe mir desshalb nach den Angaben Fokker's eine derartige Verbindung dargestellt.

Das aus Eierschnee zusammengelaufene Eiweiss wurde in flache Schalen gebracht, mit Filtrirpapier überdeckt und auf das letztere feingepulverter Aetzkalk gestreut. Nach zweitägigem Stehen in der Kälte hatte sich sodann eine feste Gallerte von Kalk-Albuminat gebildet[1]). Dieses Kalk-Albuminat ist in Wasser nur schwer und unvollständig löslich[2]). Beim Kochen coagulirt die Lösung nicht; durch Ansäuern mit Salzsäure wird das Eiweiss gefällt; das Filtrat ist kalkhaltig. Bei längerem Stehen der Lösung an der Luft tritt eine durch Bildung von kohlensaurem Kalk verursachte Trübung auf. Bringt man etwas von der Lösung in Blutserum, so tritt keine Fällung ein. In dem Trocken-Rückstand einer derartigen Lösung fanden sich nur 1,52 % CaO.

Versuch No. VIII.

(Einspritzung von Kalkalbuminat, nach Fokker dargestellt.)

Gewicht des Hundes = 8,7 kg. Vor dem Versuch hungerte der Hund drei Tage. Zur Injection wurden 150 ccm einer auf die beschriebene Weise hergestellten Kalkalbuminatlösung bereit gehalten, worin 0,0365 g CaO enthalten waren. In dem mit dem Waschwasser der Spritze vereinigten, von der Injection zurückgebliebenen Rest fanden sich noch 0,0131 g CaO, so dass 0,0234 g eingespritzt wurden. Nach 5 Stunden wurde das Thier getötet. Das abgeschnürte, vom Pylorus 35 cm entfernte Darmstück hat eine Länge von 108 cm, das Controlstück eine solche von 35 cm. Es unterliegt keinem Zweifel, dass eine Resorption in dem Darmstück stattgefunden hat; denn dasselbe war direct nach der Injection ziemlich stark aufgetrieben, während es bei der Section vollständig zusammengefallen war und keine Flüssigkeit mehr enthielt. An der Wandung haftete nur wenig Substanz, welche sich mit Wasser leicht ent-

1) Mit Blutserum konnte ich auf diese Weise keine Gallerte erhalten.

2) Fokker gibt an, es sei in Wasser leicht löslich.

Digitized by Google

fernen liess. Der Darm zeigte makroskopisch keine pathologische Veränderung.

	g CaO
Injicirt	0,0234
Im Inhalt des Darmstückes gefunden	0,0270
Differenz	+ 0,0036

	Länge in cm	Gehalt an CaO in g	auf 1 m g CaO
Abgeschnürter Darm	108	0,0146	0,0135
Controldarm	35	0,0051	0,0146

Der Kalkgehalt des abgeschnürten Darmes entspricht genau genug dem des Controldarmes.

Ebenso wie in dem auf Seite 365 mitgetheilten Versuche Nr. VII wurden auch hier um einige Milligramm CaO mehr vorgefunden, als dem Darme einverleibt worden waren. Diese minimale Zahl liegt bei den kleinen Mengen von Kalk, welche zu dem Versuche verwendet werden konnten, innerhalb der Versuchsfehler. Keinesfalls kann von einer irgendwie nennenswerthen Resorption von Calcium die Rede sein.

In Folge des geringen Kalkgehaltes des Fokker'schen Kalk-Albuminates war es nicht möglich, mittels dieses Präparates eine grössere Menge von Calcium in die Darmschlinge zu bringen. Der Güte des Herrn Professors Soxhlet verdanke ich ein zweites Kalk-Albuminat — Caseïn-Kalk — welches im Laboratorium desselben nach den Angaben von Söldner[1]) dargestellt worden war, und welches wesentlich mehr Kalk enthielt. Mit diesem wurde ein dem vorhergehenden gleichartiger Versuch angestellt.

Versuch No. IX.

(Einspritzung von Caseïnkalk, nach Söldner dargestellt.)

Gewicht des Hundes = 6,1 kg. Dem Versuch geht eine dreitägige Hungerperiode voraus. Zur Injection dienten 100 ccm der Kalkalbuminatlösung, welche 0,1780 g CaO. enthielten. Im Rest

1) F. Söldner, Die Salze der Milch und ihre Beziehungen zu dem Verhalten des Caseïns. Die landwirthsch. Versuchsstationen. Bd. 35 S. 354, 1888.

Digitized by Google

fanden sich noch 0,0373 g vor. In dem 56 cm vom Pylorus entfernten Darmstück befand sich bei der Section keine Flüssigkeit mehr, dagegen hafteten an der Schleimhaut leicht gekörnte, weisslich-gelbe Substanzpartikelchen, welche nur sehr schwer mit Wasser abzuspülen waren. Es wurde desshalb auf eine quantitative Entfernung derselben verzichtet. Da der Kalkgehalt des Controldarmes bestimmt wurde, so konnte aus demselben auf die Kalkmenge, welche auf die Wandung des abgeschnürten Darmstückes traf, geschlossen werden.

	Länge in cm	Gehalt an CaO in g	auf 1 m g CaO
Abgeschnürter Darm .	74	0,0269	0,0350
Controldarm	56	0,0064	0,0114

Auf die Wandung des 74 cm langen Darmstückes kommen demnach 0,0084 g CaO, so dass noch 0,0185 g als nicht abgespülte Reste des eingespritzten Kalkes zu betrachten sind. In dem mit Wasser abgespülten Inhalt fanden sich 0,1142 g Aetzkalk.

	CaO in g
Eingespritzt	0,1407
Gefunden (0,1142 + 0,0185) =	0,1327
Differenz	— 0,0080

Auch das Ergebniss dieses Versuches weist demnach auf eine nur sehr geringgradige Resorption von Kalk hin.

Dabei ist aber sicherlich von dem in der Lösung enthaltenen Eiweiss mehr aufgenommen worden. In 15 ccm der von Herrn Professor Soxhlet erhaltenen Caseïnkalklösung wurde eine Trockenbestimmung ausgeführt, welche 1,1143 g, also 7,43 % Trockensubstanz ergab. Von der Lösung dienten 100 ccm zur Einspritzung. Die in der restirenden Flüssigkeit noch vorgefundenen 0,0373 g CaO entsprechen 21 ccm der Kalkalbuminatlösung, so dass von derselben 79 ccm eingespritzt wurden, mit einem Gehalt von 5,87 g Trockensubstanz. Die mit dem Inhalt des abgeschnürten Darmstückes ausgeführte Bestimmung ergab aber nur 2,08 g Trockensubstanz, wonach 3,79 g derselben zur Resorption gelangt sind.

Nun ist es immerhin möglich, dass die Verbindung des Kalkes mit Eiweiss für die Aufnahme des ersteren nicht so günstige Ver-

Digitized by Google

hältnisse darbietet, wie ich es bei Anstellung der Versuche erwartet hatte. Diese Kalk-Albuminate sind nämlich sehr labile Verbindungen. Bei der Fällung des Eiweisses aus ihren Lösungen wird der Kalk abgespalten. Wenn man zu der nach der Methode von Fokker hergestellten Kalkalbuminat-Lösung etwas Salzsäure zufügt, so coagulirt, wie vorher erwähnt, das Eiweiss, im Filtrat aber lässt sich durch oxalsaures Ammoniak der Kalk nachweisen. Da man im Darm des Fleischfressers häufig saure Reaction antrifft, so kann sich die gleiche Umsetzung in demselben abspielen. Bei dem Versuch mit Caseïn-Kalk fanden sich auch auf der Schleimhaut flockige und leicht körnige Ansammlungen, welche den Eindruck geronnenen Caseïns machten.

Nach der vorher angestellten Berechnung wurden bei demselben Versuche 3,79 g Trockensubstanz in den circulirenden Säftestrom aufgenommen, welche der Analyse zu Folge ursprünglich 0,091 g CaO enthielten. Soviel Kalk hätte also verschwinden müssen, wenn die Kalk-Eiweissverbindung als solche zur Resorption gekommen wäre. Da aber nur eine Differenz von 0,008 g zwischen der eingespritzten und der wiedergefundenen Kalkmenge besteht, so muss der Kalk vor der Resorption aus seiner Verbindung mit dem Eiweiss abgetrennt worden sein. Demnach wäre der Kalk dann wieder als einfaches anorganisches Salz im Darme anwesend.

Jedenfalls geht aus diesen beiden Versuchen hervor, dass die Aufnahme von Kalk aus derartigen Kalk-Eiweissverbindungen nur eine minimale ist.

Die für die Resorption geeignetste anorganische Kalkverbindung dürfte wohl das leichtlösliche Calciumchlorid sein. Mit diesem Salze wurden zwei Versuche gemacht, welche beide ein positives Resultat ergaben, d. h. es wurde etwas weniger Kalk in dem Darmstück gefunden als eingespritzt worden war.

Versuch No. X.

(Einspritzung von Chlorcalcium.)

Gewicht des Hundes = 4,35 kg. Vor dem Versuch hungerte der Hund 48 Stunden. Zur Einspritzung wurden 200 ccm einer ca. 3%igen Chlorcalciumlösung vorbereitet, in welcher 2,1560 g CaO

Digitized by Google

enthalten waren. In dem nach der Injection zurückgebliebenen Rest befanden sich noch 1,9935 g CaO, wonach 0,1625 g zur Einspritzung kamen. Das abgeschnürte Darmstück hatte eine Länge von 12 cm und war 29 cm vom Pylorus entfernt. Unmittelbar nach der Einspritzung erschien es sehr stark gespannt. Auch nach der Tötung des Thieres zeigte es sich noch etwas gefüllt. Der Inhalt war dünnflüssig, etwas röthlich gefärbt, mit leichten Flocken untermischt. Die Darmschleimhaut erschien ganz leicht geröthet. Zur Controlanalyse diente ein ebensolanges benachbartes Darmstück.

	Länge in cm	Gehalt an CaO in g	auf 1 m g CaO
Abgeschnürter Darm	12	0,0070	0,0583
Controldarm	12	0,0013	0,0108

Demnach müssen der im Inhalt des abgebundenen Darmstückes gefundenen Kalkmenge noch 0,0057 g CaO zugezählt werden, welche durch die sorgfältige Abspülung mit Wasser von der Schleimhaut nicht entfernt werden konnten und sich daher wohl in der Darmwandung eingelagert befanden. Der Inhalt des Darmstückes enthielt 0,1008 g CaO.

	CaO in g
Injicirt	0,1625
Gefunden	0,1065
Differenz	— 0,0560

Versuch No. XI.

(Einspritzung von Chlorcalcium.)

Gewicht des Hundes = 3,75 kg. Vor dem Versuch hungerte das Thier 3 Tage. Eingespritzt wurden 0,1713 g CaO in Form einer etwa 1%igen Chlorcalciumlösung. Das abgeschnürte Darmstück hatte eine Länge von 67 cm. Als Controldarm diente das zwischen dem Pylorus und der oberen Ligatur befindliche Darmstück von 41 cm Länge. In der abgebundenen Darmpartie war bei der Section kaum ein Inhalt wahrzunehmen. Dagegen hatte die Schleimhaut an vielen Stellen einen leichten, grauweissen Belag und zeigte sich schwach geröthet. Da der Belag ziemlich fest haftete

Digitized by Google

und mit Wasser schwer abzuspülen war, so wurde das ganze Darmstück mit Inhalt verascht.

	Länge in cm	Gehalt an CaO in g
Abgeschnürter Darm mit Inhalt	67	0,1265
Controldarmstück	41	0,0075

Auf 1 m Darm treffen demnach nach der Berechnung des Kalkgehaltes des Controldarmstückes 0,0183 g CaO. Von dem Kalkwerth des abgebundenen Darmes mit Inhalt sind also die auf 67 cm fallenden 0,0123 g abzuziehen, woraus sich für den Inhalt des Darmstückes 0,1142 g CaO ergeben.

	CaO in g
Injicirt	0,1713
Gefunden	0,1142
Differenz	— 0,0571

In diesen beiden letzten Versuchen lässt sich eine geringe Aufnahme von Kalk erkennen, die beim ersten 0,056 g oder 34,4 %, beim zweiten 0,057 g oder 33,3 % der eingespritzten Kalkmenge ausmacht. Diese Resorptionsgrösse ist in Anbetracht der kleinen Mengen von Kalksalzen, welche zur Injection verwendet wurden, allerdings keine bedeutende. Es spielen hier die gleichen Umstände mit, wie bei einigen Versuchen Forster's: bei kleinen Kalkgaben ist der Procentsatz des nicht wiedergefundenen Kalkes ein hoher, absolut aber ist die aufgenommene Kalkmenge keine beträchtliche. Dennoch ist es ein Resultat, welches sich mit den Ergebnissen der Versuche mit organischen Kalkverbindungen (Nr. VIII u. IX) und mit der früher mitgetheilten Versuche No. VI und VII (S. 364 u. 365) jenen nicht vollkommen deckt, denn die Aufnahme von Kalk aus Kalk-Eiweissverbindungen hat sich nach meinen Untersuchungen als eine minimale erwiesen.

Es ist nun nicht von der Hand zu weisen, dass eine 1—3 %ige Chlorcalciumlösung, direct auf die Schleimhaut des Darmes gebracht, eine leicht ätzende Wirkung ausübt. Für eine derartige Annahme spricht der leicht entzündliche Zustand der Darmschleimhaut bei beiden Versuchen mit Chlorcalcium. Die entzündete Schleimhaut

Digitized by Google

aber wird sich bei der Resorption anders verhalten als die gesunde. Man wird hiebei an die Untersuchungen über die Resorption von anorganischen Mangan- und Eisensalzen von Kobert[1]) erinnert, welcher eine Aufnahme derselben nur dann für möglich hält, wenn vorher die Schleimhaut angeätzt wird.

Ich vertrete hiemit keineswegs die Ansicht, als ob mit der Verletzung der Schleimhaut den Kalksalzen gewissermaassen Thür und Thor geöffnet sei. Nach den Untersuchungen von Fokker ist es nemlich im höchsten Grade wahrscheinlich, dass aller Kalk des Serums an Eiweiss gebunden ist. Es kann also nicht plötzlich eine Ueberschwemmung desselben mit gelösten Kalksalzen stattfinden, sondern das Serum vermag im Maximum nur soviel davon aufzunehmen, als zur Bildung von Kalk-Albuminat gehört. Wohl aber kann sich die entzündete Schleimhaut mit Kalk imbibiren, welcher bei der alkalischen Reaction der Gewebesäfte ausgefällt wird, und von welchem dann Theilchen durch die Leucocyten aufgenommen und forttransportirt werden können.

Auf eine Imprägnirung der Schleimhaut mit Kalkpartikelchen bei Einspritzung von Chlorcalciumlösungen in der von mir angewandten Concentration scheint mir das Ergebniss des Versuches No. X (1. Versuch mit Chlorcalcium) hinzuweisen. Der Kalkgehalt der Controldarmstücke war bei den vier Injectionsversuchen der gleiche. Auf je 1 m Darm trafen bei

Versuch	VIII	(Kalkalbuminat)	0,0146 g	CaO
„	IX	(Caseïnkalk)	0,0114 g	„
„	X	(Chlorcalcium)	0,0108 g	„
„	XI	„	0,0183 g	„
		Mittel	0,0138 g	CaO.

Ebenso enthält die Wandung des abgeschnürten Darmstückes bei Versuch VIII auf 1 m berechnet 0,0135 g CaO. Dagegen weist bei Versuch X (mit Chlorcalcium) ein meterlanges Stück des abgebundenen Darmes trotz ebenso sorgfältiger Abspülung einen Gehalt von 0,0583 g CaO auf.

---

1) Kobert, Zur Pharmakologie des Mangans und Eisens. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 16 S. 361, 1883.

Digitized by Google

Auch auf Grund dieser Versuche komme ich also zu dem Resultat, dass sich die Kalkresorption aus dem Darm unter normalen Verhältnissen als eine niedrige erweist. Durch grössere Kalkgaben in der Nahrung kann die Kalkaufnahme in den Säftestrom nicht progressiv gesteigert werden, und auch noch bei mässiger Kalkzufuhr bleibt die Kalkresorption weit hinter der Kalkeinnahme zurück. Die absolute Menge des resorbirten Kalkes ist immer eine kleine.

Das im Blute und in den Säften circulirende Eiweiss nimmt, so kann man mit C. Voit annehmen, von den ihm aus der Nahrung gebotenen Kalksalzen soviel auf, als es zur Sättigung seiner Affinitäten zu binden vermag. Von diesem Kalk gibt es dann je nach Bedarf an die verschiedenen Organe ab. Dadurch erhalten wieder neue Kalkmoleküle Platz, um in die complicirten organischen Verbindungen einzutreten, aber immer nur innerhalb ziemlich eng umschriebener Grenzen. Der von den Organen nicht in Beschlag genommene und der bei den Zersetzungen der organisirten Substanz abgeschiedene Kalk wird zum Theil durch den Harn, zum Theil durch den Koth wieder eliminirt. Wird ein grosser Ueberschuss von Kalk dem Körper in der Nahrung zugeführt, so entstehen in den Säften an Kalk reichere Albuminatverbindungen, so dass dieselben mehr Kalk enthalten, als zur Deckung des geringen Bedarfs der Organe des erwachsenen Organismus nöthig ist. Auch ist es möglich, dass bei grösserem Kalkreichthum in der Nahrung das Eiweiss der Organe mehr Kalk bindet. Daher stammt dann wohl die Vermehrung der Kalkausscheidung bei grossen Kalkgaben, welche dementsprechend niemals eine wirklich bedeutende sein kann, da das Plus von Kalk, welches die Säfte und die Organe aufzunehmen vermögen, kein hohes ist.

Beim wachsenden Organismus bedürfen die einzelnen Theile, namentlich das Skelett, einer viel bedeutenderen Kalkmenge. Sie nehmen daher aus der Ernährungsflüssigkeit rascher und ergiebiger Kalk auf, wodurch diese wiederum in höherem Maasse die Fähigkeit erhält, von neuem Kalk aus dem Darm aufzunehmen und in Lösung mit sich zu führen, um ihn an die bedürftigen Organe abzuliefern, wie namentlich aus den wichtigen Versuchen Soxhlet's[1])

1) Soxhlet, Erster Bericht über die Arbeiten der k. k. landw. Versuchsstation in Wien aus den Jahren 1870—1878. Wien, 1878.

Digitized by Google

am Saugkalb hervorgeht. Das Gleiche muss sich natürlich im ausgewachsenen Körper abspielen, falls an irgend einer Stelle eine abnorm hohe Kalkablagerung stattfindet, wie z. B. bei Exostosenbildungen. Auch hier kann wegen der stärkeren Ablagerung an einer Stelle im Ganzen mehr Kalk resorbirt werden.

Wenn nun in der Nahrung zu wenig Kalk enthalten ist, oder wenn der, wie es unter gewöhnlichen Umständen die Regel ist, in gehöriger Menge vorhandene Kalk, sei es in Folge von Verdauungsstörungen, sei es in Folge irgend welcher anderer Verhältnisse, gar nicht oder in unzureichender Menge resorbirt wird, dann tritt der umgekehrte Fall ein, worauf namentlich J. Forster[1]) und E. Voit[2]) mit Nachdruck aufmerksam gemacht haben. Die an Kalk reicheren Organe geben denselben an das Blut ab. Dabei büssen nicht nur die Knochen, sondern auch die Muskeln, die Leber, das Gehirn, kurz alle Organe in verschiedenem Grade von ihrem Kalkgehalte ein. Ein ähnliches Verhalten hat J. Munk[3]) auch an dem hungernden Italiener Cetti constatirt. Letzterer schied am 3., 4. und 5. Hungertage eine Kalkmenge aus, welche fast um $^1/_3$ grösser war, als die Kalkausfuhr am letzten Tage der Nahrungsaufnahme, was Munk durch die Kalkabgabe von den Organen, namentlich von den Knochen, erklärt.

Munk bringt damit eine schöne Bestätigung einer zuerst von Chossat[4]) und dann von C. Voit[5]) beobachteten Thatsache. Er erkennt aber die von letzterem beigebrachten Beweise nicht an und meint, dass thatsächliche Grundlagen für die Berechtigung der Anschauung Voit's, wonach beim Hunger auch die organische Grundsubstanz der Knochen angegriffen wird, so dass Kalk frei und ausgeschieden wird, vermisst werden. Er sagt im weiteren Verlauf seiner Ausführungen (S. 171): „Voit hat nur festgestellt, dass 100 g feuchte Knochen bis zum Eintritt des Hungertodes 13,9 g einbüssen. Dieser Verlust könnte den Wassergehalt treffen,

1) J. Forster, Ueber die Verarmung des Körpers, speciell der Knochen an Kalk bei ungenügender Kalkzufuhr. Zeitschr. f. Biol. Bd. 12 S. 464, 1876.

2) E. Voit, Ueber die Bedeutung des Kalkes für den thierischen Organismus. Zeitschr. f. Biol. Bd. 16 S. 85, 1880.

3) a. a. O. S. 164 f.

4) Chossat, Recherches expérimentales sur l'inanition. Mém. présentés par divers savants à l'acad. roy. des sciences de l'institut de France. VIII, p. 438, 1843.

5) C. Voit, Zeitschr. f. Biol. Bd. 2 S. 353, 1866 und Physiologie des allgem. Stoffwechsels, S. 380.

Digitized by Google

wie dies Bidder und Schmidt nachdrücklichst behaupten, und was sich nur widerlegen liesse, entweder durch den Nachweis, dass ausser dem Wasser auch die Trockensubstanz des Skelets einen Verlust erlitten hat, oder durch den Nachweis, dass, indem die organische Grundlage des Knochens zum Theil angegriffen und zerstört und der darin abgelagerte Kalk frei wird, nun auch die Kalk- und Magnesiaausscheidung aus dem Köper eine höhere wird, als sie hätte sein dürfen, wenn nur Fleisch (und Fett) beim Hunger zum Zerfall gelangte. Da Voit keinen dieser Beweise geführt hat, kann seiner darauf bezüglichen Angabe nur der Werth einer glücklichen und sinnreichen Hypothese zuerkannt werden." Den ersteren Beweis hat nun aber Voit thatsächlich geliefert. Es ist zwar der Wasserverlust der Knochen bei der zum Versuch dienenden Hungerkatze nicht direkt bestimmt worden, aber aus dem Wasserverlust der übrigen Organe geht mit aller Bestimmtheit hervor, dass die Gewichtsabnahme der Knochen nicht auf einer Wasserabgabe beruhen kann. Denn sämmtliche Organe der hungernden Katze, an welchen eine Trockenbestimmung ausgeführt wurde, sind in ihrem Wassergehalt denjenigen der reichlich mit Fleisch ernährten Katze gleich geblieben, ja die Muskeln, welche 42% des Körpers ausmachen, sind sogar wasserreicher geworden[1]), wie sich aus der folgenden Tabelle ergibt:

	mit Fleisch ernährte Katze		hungernde Katze	
	frisch	feste Substanz im frischen Organ in %	frisch	Feste Substanz im frischen Organ in %
Muskeln . . .	1275,5	25,43	979,0	23,48
Leber . . .	83,3	32,11	42,5	30,06
Nieren	22,7	24,64	18,6	26,20
Milz	7,8	21,84	2,9	22,84
Lungen . . .	14,4	23,60	13,0	23,29
Gehirn	29,0	23,48	29,1	23,90
Rückenmark . .	7,7		10,3	
Blut	125,5	19,62	101,2	22,15

Ein Wasserverlust der Knochen allein um 13,9%, während alle anderen Organe ihren Wassergehalt beibehalten, ist eine Unmöglichkeit, und es ist damit bewiesen, dass der Gewichtsverlust der Knochen auf einer Abnahme der Trocken-

1) Unter der Annahme, dass die gesammte Gewichtsabnahme der frischen Knochen bei der hungernden Katze Voit's auf Wasserverlust zurückzuführen sei, würde in Bezug auf den Wassergehalt der Knochen derselben Folgendes resultiren: Am letzten Hungertage hatte die Katze noch 338,7 g frische Knochen. Diese hätten, wenn die Trockensubstanz der Knochen in ihrem Gewicht während des Hungerns die gleiche geblieben wäre, wie bei Beginn des Hungerns 264,1 g feste Theile enthalten, d. h. der Trockengehalt der Knochen der Hungerkatze hätte 77,97%, der Wassergehalt nur 22,03% betragen, während die Knochen der verhungerten Katze von Bidder und Schmidt (S. 330) 36,4% Wasser einschlossen.

Digitized by Google

substanz beruht, d. h. dass ein Abschmelzen vom Knochengewebe beim Hunger stattfindet.[1])

Uebrigens geht das Gleiche auch aus den alten Versuchen von Chossat hervor, welcher an hungernden Tauben den Gewichtsverlust der trockenen Knochen, nicht der feuchten, wie Munk angibt, zu 16,7 % berechnet (a. a. O. S. 506 u. 528).

Wäre der Kalk nicht an Eiweiss gebunden, sondern einfach als anorganisches Salz im Blute gelöst enthalten, so müssten die Schwankungen im Kalkgehalt des Blutes je nach den verschiedenen Verhältnissen sehr bedeutende sein, was jedoch nicht der Fall ist. Forster[2]) fand im trockenen Blute eines normalen ausgewachsenen Hundes 0,05—0,06 % Ca (= 0,07—0,08 % CaO), E. Voit[3]) im frischen Blute 0,017, im trockenen 0,077 %. L. Gerlach[4]) bestimmte den Gehalt des frischen Hundeserums an Calciumoxyd zu 0,0140 und 0,0145 %. Bei jungen wachsenden Thieren enthält das Blut, entsprechend dem grösseren Bedarf der Organe, etwas mehr Kalk. E. Voit erhielt aus 100 ccm frischen Blutes eines einmonatlichen Hundes 0,018, aus 100 ccm Blut eines zweimonatlichen 0,015 g CaO; im trockenen Zustand ergab dies 0,144 und 0,104 %. An zwei jungen Hunden (zwei und sieben Monate alt), welche eine fast kalkfreie Nahrung erhielten, bestimmte er den Gehalt des

1) Man kann berechnen, wie viel Procent Cetti von seinem Skelett während des zehntägigen Hungerns nach den von Munk angegebenen Zahlen verloren haben müsste. Er schied während der Hungerperiode 4,88 g CaO aus, von welchen, nach den Ausführungen Munk's, 3,81 g von anderen Geweben als vom zerstörten Körperfleisch — von den Knochen — geliefert sein mussten. Nach Munk's Angaben (S. 165 Anm.) enthält der trockene Knochen 40,3 % CaO, so dass diese 3,81 g CaO dem Zerfall von 9,45 g trockener Knochensubstanz, oder, da das menschliche Skelett nach E. Bischoff[5]) 22,04 % Wasser enthält, dem Zerfall von 12,12 g frischen Knochen entsprechen. Nun enthielt ein 69,7 kg schwerer Mann, nach E. Bischoff, 11 080 g frische Knochen = 15,9 % des Körpergewichtes, wonach die Knochenmasse des 57 kg schweren Cetti 9060 g wog. Daraus berechnet sich der Verlust an frischen Knochen während des zehntägigen Hungerns zu 0,13 %.

2) J. Forster, a. a. O. S. 466.

3) E. Voit, a. a. O. S. 91.

4) L. Gerlach, Ueber die Bestimmung der Mineralbestandtheile des Blutserums durch direkte Fällung. Ber. üb. d. Verh. d. k. sächs. Ges. d. Wissensch. zu Leipzig. Bd. 24 S. 349, 1872.

5) E. Bischoff, Einige Gewichts- und Trockenbestimmungen der Organe des menschlichen Körpers. Zeitschrift f. rat. Med., III. R., Bd. 20 S. 75, 1863.

Digitized by Google

frischen Blutes an Kalk zu 0,011 und 0,012 %, was einem Procentgehalt von 0,084 und 0,061 im trockenen Blute entspricht.

Aus diesen Untersuchungen ergibt sich also, dass bei gemischter und namentlich bei gemischter kalkreicher Nahrung (beim Hunde) der weitaus grösste Theil der im Koth ausgeschiedenen Kalksalze nicht im Stoffkreislauf circulirt haben, sondern direct von der Nahrung herstammen. Ein gewisser Theil der vom Körper abgegebenen Kalkverbindungen wird in das Darmrohr secernirt, was schon aus dem Kalkgehalt des Hungerkothes ersichtlich ist.

Bei Nahrungsaufnahme steigt die Kalkausscheidung in den Darm etwas. Aber auch eine sehr kalkreiche Nahrung bedingt nur eine geringe Vermehrung derselben.

Die Galle spielt bei dieser Kalkausscheidung nur eine ganz untergeordnete Rolle; es handelt sich dabei vielmehr um eine physiologische Thätigkeit der Darmwanddrüsen.

Ein anderer Theil des resorbirten Calciums verlässt den Organismus durch den Harn. Auch auf diesem Wege kann die Ausscheidung durch eine kalkreiche Nahrung nur in mässigem Grade gesteigert werden.

Demzufolge muss auch die Resorption der mit der Nahrung eingeführten Kalksalze eine beschränkte sein. Bei Fütterung von Tricalciumphosphat und Milch, und ebenso bei directer Einspritzung von gelösten Kalk-Eiweissverbindungen in den Darm wird nur sehr wenig Kalk resorbirt. Etwas grösser gestaltete sich die Aufnahme bei Injection von 1—3 % Chlorcalciumlösungen in das Darmlumen, wobei aber nicht ausgeschlossen ist, dass zum Theil pathologische Veränderungen der Schleimhaut die Mehraufnahme verursacht haben.

IV. Ueber die Resorption und Ausscheidung des Eisens.

In gleicher Weise, wie der Kalk, findet sich auch der weitaus grösste Theil des mit der Nahrung aufgenommenen Eisens im Koth wieder vor. Es ist mit Sicherheit festgestellt, dass im Harn constant nur verschwindend kleine Mengen von Eisenverbindungen enthalten sind, welche sich auch bei starkem Eisengehalt der Nahrung

Digitized by Google

kaum erhöhen[1]). Dagegen wissen wir nicht, wie viel von dem im Koth befindlichen Eisen den Nahrungsrückständen angehört und wie viel als Secretionsproduct, sei es nun des Magens, der Leber, oder des Pancreas, sei es der Darmwanddrüsen aufzufassen ist; mit anderen Worten, wie viel Eisen vom Körper aus der Nahrung aufgenommen wird.

Auch hier kann die chemische Untersuchung des bei der Hermann'schen Versuchsanordnung gefundenen Darmstückinhaltes manche Anhaltspunkte zur Sicherstellung und Vertiefung unserer Kenntnisse dieser complicirten Verhältnisse bieten. Es müssen sich aus dem Vergleich der Zusammensetzung des im isolirten Darmstück befindlichen Inhaltes mit dem übrigen Koth und aus der Veränderung des chemischen Verhaltens dieses Ringkothes bei eisenarmer und bei eisenreicher Nahrung Erfahrungen ergeben, welche zur Klärung dieser Streitfragen beitragen können.

Hund I und Hund III bekamen deswegen möglichst eisenarmes Futter, bestehend aus fein gewiegtem, ausgewaschenem Fleisch, während den Hunden II und IV viel Eisen in der Nahrung zugeführt wurde, indem sie frisches Fleisch und ein anorganisches, in Mineralsäuren lösliches Eisensalz, Ferrum reductum der deutschen Pharmacopoe, Hund IV ausserdem Eisen in organischer Verbindung, Blut, vorgesetzt erhielten.

Es herrschen noch starke Meinungsdifferenzen darüber, welche Eisenverbindungen überhaupt in die Säfte aufgenommen werden können. Ich will nur in aller Kürze Einiges darüber anführen. Während früher die meisten Autoren an die Resorbirbarkeit der in Wasser und Säuren löslichen anorganischen Eisensalze glaubten, — eine Anschauung, zu welcher sich auch heute noch manche bekennen, wie Novi[2]), und in jüngster Zeit Kunkel[3]) — ist gegen-

1) Siehe hierüber: Hamburger, Ueber die Aufnahme und Ausscheidung des Eisens. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 2 S. 191, 1878 und

Gottlieb, Beiträge zur Kenntniss der Eisenausscheidung durch den Harn. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 26 S. 139, 1890.

2) J. Novi, Il ferro nella bile. Annal. di Chim. e di Farmak. Ser. V, Vol. XI, 1890.

3) Kunkel, Zur Frage der Eisenresorption. Pflüger's Arch. Bd. 50 S. 1, 1891.

Digitized by Google

wärtig die Mehrzahl, geleitet durch die Untersuchungen von Kobert[1]), Bunge[2]), Socin[3]), Marfori[4]) u. a. der Ueberzeugung, dass nur organische Eisenverbindungen aus der Nahrung zur Aufnahme gelangen.

Um beiden Ansichten über die Form, in welcher das Eisen resorbirt wird, gerecht zu werden, wurde bei meinen Versuchen das Eisen als organische und als anorganische Verbindung zugeführt.

Die Eisenbestimmungen wurden genau nach der Vorschrift Hamburger's ausgeführt; namentlich wurde die Befestigung der Ein- und Ausleitungsröhren der kleinen Retorte nicht durch Kautschuk hergestellt, sondern die Verbindung geschah durch eingeschliffene Glasröhren.[5])

In der folgenden Tabelle sind die Versuchsresultate zusammengestellt. Hund V ist der Hungerhund, Hund I und III sind die unter eisenarmer, Hund II und IV die unter eisenreicher Nahrung stehenden Thiere.

	Eisen im Koth					Eisen im Inhalt des isolirten Darmstückes			
Hund No.	V	I	III	II	IV	I	III	II	IV
% d. Trockensubstanz	0,198	0,210	0,220	(0,359)[6])	(0,560)	0,137	0,203	0,231	0,081
% der Asche	0,715	1,258	1,282	(0,822)	(2,326)	1,106	1,829	1,056	1,823
in 24 Std. g	0,0099	0,011	0,013	(0,042)	(0,083)	0,0008	0,002	0,002	0,0007
in 24 Stunden auf 1 qm g	0,006	0,010	0,010	(0,043)	(0,078)	0,006	0,009	0,008	0,006

Vor Allem zeigt sich, dass im Hungerkoth nur sehr geringe Mengen von Eisen enthalten sind. Bei meinem hungernden Hund

1) Kobert, Zur Pharmakologie des Mangans und Eisens. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 16 S. 361, 1883.

2) Bunge, Ueber die Assimilation des Eisens. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 9 S. 49, 1885.

3) Socin, In welcher Form wird das Eisen resorbirt? Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 15 S. 93, 1891.

4) Pio Marfori, Ueber die künstliche Darstellung einer resorbirbaren Eisenalbuminatverbindung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 29 S. 212, 1891.

5) Vgl. Huppert, Ueber die Bestimmung kleiner Mengen Eisen nach Hamburger. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 17 S. 87, 1892.

6) Die eingeklammerten hohen Zahlen beruhen auf der reichlichen Eisenzufuhr in der Nahrung.

Digitized by Google

Nr. V von 17 kg Gewicht trafen auf 24 Stunden nur 0,0099 g Eisen (bei 0,198 % in der Trockensubstanz). Ein 30 kg schwerer Hund C. Voit's[1]) schied beim Hunger 0,0058 g, ein 23 kg schwerer Hund Gruber's[1]) 0,0083 g Eisen täglich aus.

Auch bei mässiger Fleischkost enthält der Koth nicht sehr viel mehr Eisen: nach Analysen von C. Voit[2]) bei einer Zufuhr von 600—1000 g Fleisch 0,020—0,027 g. Davon mag wohl ein beträchtlicher Theil von dem Hämoglobin des Fleisches herrühren. Mein Hund No. I, welcher im Durchschnitt täglich 600 g ausgewaschenes Fleisch frass, schied im Koth 0,011, der Hund III bei durchschnittlich 900 g ausgewaschenem Fleisch 0,013 g im Tag aus.

Ueber die Rolle, welche die Galle bei der Eisenausscheidung spielt, ist viel gestritten worden. Die Leber ist stets stark eisenhaltig, wechselt auch, namentlich bei Einspritzung von Eisensalzen unter die Haut oder in das Blut ihren Eisengehalt beträchtlich; doch ist man nicht gezwungen, daraus auf eine reichlichere Abscheidung des Eisens durch das Secretionsproduct der Leber, die Galle, zu schliessen, da ganz gut an eine Ansammlung eines Eisenvorrathes in der Leber gedacht werden kann, aus welchem das Eisen allmählich wieder in Circulation gesetzt wird. Für eine solche Aufspeicherung von Eisen in der Leber, gleichgiltig in welcher Form, sprechen sich mehrere Forscher aus, so in der neueren Zeit namentlich Gottlieb[3]) und Jacoby[4]), welch letzterer bei Injectionen von Eisensalzen in die Blutbahn gegen 50 % des eingespritzten Eisens in der Leber abgelagert fand. Auch Kunkel[5]) äussert sich im gleichen Sinne. Dass bei gewissen Krankheiten des Blutes, welche mit reichlichem Zerfall rother Blutkörperchen einhergehen, so bei der perniciösen Anämie, bedeutende Eisenablagerungen in der Leber zu Stande kommen, hat bekanntlich schon vor längerer Zeit Quincke constatiren können.

---

1) Citirt bei Müller, a a. O. S. 336

2) Citirt bei Müller, a. a. O. S. 353.

3) R. Gottlieb, Ueber die Ausscheidungsverhältnisse des Eisens. Zeitschrift f. phys. Chem. Bd. 15 S. 371, 1891.

4) C. Jacoby, Ueber das Schicksal der in das Blut gelangten Eisensalze. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 28 S. 256, 1891.

5) a. a. O. S. 11.

Digitized by Google

Von der Leber aus kann also das Eisen entweder zurück in den Blutkreislauf, oder aber mit der Galle in den Darm gelangen. Beträchtlichere Mengen von Eisen werden aber mit der Galle sicherlich nicht ausgeschieden. Dagegen spricht vor Allem der constant geringe Eisengehalt der Galle. Nach Hoppe-Seyler[1]) enthält die frische, aus einer Gallenfistel entleerte Hundegalle durchschnittlich 0,007, nach Kunkel[2]) 0,006 % Eisen. Ein 4,2 kg schwerer Gallenfistel-Hund Kunkel's gab im Tag mit der Galle im Mittel 4—5 mg Eisen ab.

Aber auch diese kleinen Mengen von Eisen, welche mit der Galle in den Darm entleert werden, verlassen den Körper nicht mit dem Koth, sondern werden zum grössten Theile wieder resorbirt. Dies zeigt sich zunächst beim Vergleich des Eisengehaltes des Kothes beim normalen und beim Gallenfistelhund. Denn die Faeces des letzteren erweisen sich nicht weniger eisenhaltig, als die des ersteren, was nicht der Fall sein könnte, wenn ein beträchtlicher Theil des Eisens mit der Galle aus der Circulation genommen würde. Bei den Untersuchungen C. Voit's[3]) erreichte die Eisenausscheidung durch den Koth beim normalen und beim Gallenfistelhund bei Fleischfütterung im Tag folgende Werthe:

	g Eisen
Normaler Hund I	0,020
„ „ III	0,027
Gallenfistelhund IV	0,026
„ V	0,020

Auch aus meinen Versuchen geht deutlich hervor, dass die grossen Verdauungsdrüsen, Leber und Pancreas, kaum einen Antheil an der Ausscheidung des Eisens aus dem Organismus haben können, denn 1 qm des abgebundenen Darmstückes, welches gegen die Absonderungsprodukte der Leber und des Pancreas vollständig abgeschlossen war, lieferte in 24 Stunden fast genau so viel Eisen,

1) F. Hoppe-Seyler, Physiologische Chemie, 1881, S. 305.

2) Kunkel, Eisen- und Farbstoffausscheidung in der Galle. Pflüger's Arch. Bd. 14 S. 353, 1877.

3) C. Voit, Ueber die Bedeutung der Galle für die Aufnahme der Nahrungsstoffe im Darmkanal. Festschr. f. Bischoff, S. 13, 1882.

Digitized by Google

wie 1 qm des ganzen Darmes, in welchen sich Leber- und Pancreassecret ergossen.

Auch bei reichlicher Zufuhr von Eisen enthält die Galle nicht mehr von demselben. Glaevecke[1]), Novi[2]) und Dastre[3]) zwar sahen eine mehr oder weniger deutliche Vermehrung des Eisengehaltes der Galle bei Eiseneinführung sowohl in den Magen, als auch unter die Haut eintreten; anders aber lauten die neuen Angaben von Gottlieb, bei dessen Untersuchungen der Eisengehalt der Galle nach subcutanen Injectionen von weinsaurem Eisenoxydnatron, übereinstimmend mit den Resultaten Hamburger's[4]) niemals erhöht war. In gleichem Sinne spricht eine pathologische Beobachtung. Baserin[5]), welcher unter Minkowski's Leitung arbeitete, fand bei Versuchen an Hunden, dass bei Arsenwasserstoff- oder Toluilendiamin-Vergiftung das aus den rothen Blutkörperchen abgespaltene Eisen nicht mit der Galle ausgeschieden werde. Denn trotz Vermehrung des Gallenfarbstoffes in der Galle blieb der Eisengehalt unverändert.

Da nun, wie schon erwähnt, darüber Einigkeit herrscht, dass die Eisenausscheidung durch den Harn, in welcher Form auch das Eisen zugeführt wird, eine minimale ist, so bleibt als Haupt-Ausscheidungsort des Metalles noch die Darmwandung übrig. Während nun manche, wie Quincke[6]) und Zaleski[7]) im Darmsecret kein Eisen finden konnten, bezeichnen Hamburger, Gottlieb u. A. gerade die Darmwand als Hauptort der Ausscheidung. Bunge[8]) meint, dass das in den Faeces befindliche Eisen nicht durch die

1) Glaevecke, Ueber subcutane Eiseninjectionen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 17 S. 466, 1883.

2) a. a. O.

3) A. Dastre, De l'élimination du fer par la bile. Arch. de Physiol. Ser. L, Tome XXX p. 136, 1891.

4) Hamburger, Ueber die Aufnahme und Ausscheidung des Eisens. 2. Abhdl. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 4 S. 248, 1880.

5) O. Baserin, Ueber den Eisengehalt der Galle bei Polycholie. Mitgetheilt v. O. Minkowski. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 23 S. 145, 1887.

6) Quincke, Ueber die Ausscheidung von Arzneistoffen durch die Dünndarmschleimhaut. Du Bois-Reymond's Arch. 1868, S. 160.

7) Zaleski, Zur Frage der Ausscheidung des Eisens aus dem Thierkörper. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 23 S. 317, 1887.

8) Bunge, Lehrbuch d. physiol. Chemie. 2. Aufl. S 89, 1887.

Digitized by Google

Secretionsthätigkeit der Dünndarmdrüsen geliefert werde, sondern dass es von den abgestossenen Darmepithelien herrühre.

Aus meinen Versuchen ergibt sich nun mit Sicherheit, dass durch Vermittlung der Darmwandung Eisen den Organismus verlässt. Denn wie im Hungerkoth, konnte ich auch im Inhalt der isolirten Darmschlinge Eisen vorfinden, welches nur durch die Darmwand ausgeschieden sein konnte. Diese den Körper durch den Darm verlassende Eisenmenge ist aber, wie aus der Tabelle auf Seite 385 ersichtlich ist, eine kleine. Sie beträgt bei meinen Hunden von 17—35 kg auf 1 qm secernirende Fläche berechnet in 24 Stunden 6—9 mg.

Auch in Versuch II und IV mit eisenreicher Nahrung ist die Ausscheidung des Metalles in das abgetrennte Darmstück keine höhere als die bei den Versuchen I und III mit eisenarmer Nahrung: sie beträgt in diesen in Procenten der Asche 1,11 und 1,83, im Mittel 1,47, in 24 Stunden auf 1 qm Oberfläche gerechnet 0,006 und 0,009, im Mittel 0,0075, bei jenen in Procenten der Asche 1,06 und 1,82, im Mittel 1,44, in 24 Stunden auf 1 qm Oberfläche 0,008 und 0,006, im Mittel 0,007. Es hat demnach der reichliche Eisengehalt der Nahrung die Eisenausscheidung in die isolirte Darmstrecke nicht beeinflusst.

Schon aus diesen Betrachtungen und Versuchen geht hervor, dass die Resorption des Eisens im Darm nur eine geringe sein kann.

Zur Vervollständigung wurden aber auch hier noch Resorptionsversuche mit einigen Eisenverbindungen bei Einspritzung in eine Dünndarmschlinge gemacht.

Das Verfahren war genau dasselbe wie bei den Untersuchungen über die Kalkaufnahme (Versuch No. VIII—XI). Ein grösseres Darmstück wurde an beiden Enden durch eine Ligatur abgebunden und darauf die das Eisen enthaltende Lösung in dieselbe eingepritzt. Vor der Sammlung des Inhaltes zur Analyse wurde der Darm äusserlich gut mit destillirtem Wasser abgespült. Indem man durch Abtrennen der Ansätze beider Mesenterialblätter dicht am Darm alle in den Darm führenden Gefässe eröffnet, gelingt es, das in denselben befindliche Blut nahezu vollständig zu entfernen, so dass man zum Schluss ein farbloses Waschwasser erhält.

Digitized by Google

Zur Injection wurden drei verschiedene Eisenverbindungen verwendet: 1. der Liquor ferri albuminati der Pharmacopoea germanica, 2. eine Lösung von Oxy-Hämoglobin und 3. eine Lösung von Ferrum citricum oxydatum des Arzneibuches für das deutsche Reich.

Versuch No. XII.

(Einspritzung von Liquor ferri albuminati.)

Der Liquor ferri albuminati wurde nach der Vorschrift des Arzneibuches für das deutsche Reich, dritte Ausgabe, dargestellt, nur wurden die Geschmackscorrigentien weggelassen.

Gewicht des Hundes = 4,75 kg.

Vor dem Versuch hungerte der Hund drei Tage. Zur Einspritzung wurden 150 ccm des Liquor hergerichtet, worin 0,5591 g Eisen enthalten waren. In der zurückbleibenden Flüssigkeit befanden sich noch 0,4439 g Eisen; zur Injection kamen folglich 0,1152 g. (Ein Tropfen ging beim Herausziehen der Canüle trotz vorheriger Umschnürung derselben verloren.) Bei der Tötung des Thieres nach fünf Stunden war das Darmstück zusammengefallen und enthielt keine Flüssigkeit mehr. Dagegen klebten an der Schleimhaut spärliche zähe, schwarze, wie Meconium aussehende Massen, welche sich mit Wasser unschwer abspülen liessen. Die Schleimhaut war nicht geröthet. Das Darmstück hatte eine Länge von 66 cm, das zur Controle benützte eine solche von 36 cm.

	g Eisen
Eingespritzt	0,1152
Gefunden	0,1216
Differenz	+ 0,0064

Es wurde also um einige Milligramme mehr Eisen gefunden, als eingespritzt worden waren.

Die Wandung des isolirten Stückes enthielt fast die gleiche Menge Eisen wie ein gleichlanges Stück des Controldarmes:

	Länge in cm	Gehalt an Eisen in g	auf 1 m g Eisen
Abgeschnürter Darm .	66	0,0039	0,0059
Controldarm	36	0,0028	0,0077

Digitized by Google

Versuch No. XIII.

(Einspritzung von Oxyhämoglobin.)

Zu diesem Versuche wurde Oxyhämoglobin in Substanz von Grübler in Leipzig bezogen und zur Einspritzung in Wasser gelöst. (In dem Präparat hatte schon eine geringe Umsetzung in Methämoglobin stattgefunden.)

Gewicht des Hundes = 4,87 kg.

Vor dem Versuch wurde der Hund drei Tage auf Carenz gehalten. Zur Injection wurden 50 ccm der Hämoglobinlösung bereit gestellt. Darin befanden sich 0,0228 g Eisen. In der zurückbleibenden Flüssigkeit fanden sich noch 0,0034 g Eisen, wonach 0,0194 g in den Darm gelangten. Bei der Section ergab sich in dem abgebundenen Darmstück nur wenig schwarzer, schmieriger Inhalt von ähnlicher Beschaffenheit wie im vorher mitgetheilten Versuche (No. XII). Derselbe liess sich leicht von der normal aussehenden Schleimhaut abspülen. Er enthielt 0,0259 g Eisen. Das vom Pylorus 31 cm entfernte abgeschnürte Darmstück hatte eine Länge von 81, das Controldarmstück eine Länge von 53 cm.

	g Eisen
Eingespritzt	0,0194
Gefunden	0,0259
Differenz	+ 0,0065

Die gefundene Eisenmenge übertraf demnach wiederum um einige Milligramme die injicirte.

Auch hier stimmte der Eisengehalt der Wandung des isolirten Darmstückes mit demjenigen des Controldarmes nahezu überein:

	Länge in cm	Gehalt an Eisen in g	auf 1 m g Eisen
Abgeschnürter Darm .	81	0,0035	0,0043
Controldarm	53	0,0016	0,0030

Versuch No. XIV.

(Einspritzung von Ferrum citricum.)

Es wurde eine ca. 5 % wässerige Lösung von Ferrum citricum oxydatum der Pharmacopoea germanica III hergestellt.

Gewicht des Hundes = 3,13 kg.

Digitized by Google

Vor dem Versuch zwei Hungertage. 100 ccm der zur Einspritzung bereiteten Lösung enthielten 0,8005 g Eisen. In der restirenden Flüssigkeit fanden sich noch 0,5689 g Eisen, so dass im Ganzen 0,2316 g injicirt wurden. Bei der Section zeigte sich das abgeschnürte Darmstück mit einer gelblich-braunen Flüssigkeit leicht gefüllt. An der Schleimhaut haftete ein ziemlich starker, gelblichweisser Belag so fest, dass er mit Wasser nicht abgespült werden konnte. Es wurde deshalb das Darmstück mitsammt dem Inhalt verascht. Das isolirte Darmstück, 26 cm vom Pylorus entfernt, war 45 cm, das Controldarmstück 31 cm lang. Das isolirte Darmstück mit Inhalt wies einen Eisengehalt von 0,2165 g auf, das Controldarmstück enthielt 0,0023 g Eisen.

	Länge in cm	Gehalt an Eisen in g
Abgeschnürter Darm mit Inhalt	45	0,2165
Controldarm	31	0,0023

Demnach treffen auf 1 m Darm 0,0074 g Eisen, so dass von den 0,2165 g die auf eine Darmlänge von 45 cm treffenden 0,0033 g abzuziehen sind.

	g Eisen
Injicirt	0,2316
Gefunden	0,2132
Differenz	— 0,0184

Der Ueberschuss von 6 mg Eisen, welcher nach der Einspritzung von Liquor ferri albuminati und von Oxyhämoglobin sich ergab, liegt innerhalb der Versuchsfehler, welche bei derartigen Experimenten nicht zu umgehen sind. Soviel lässt sich mit Sicherheit sagen, dass von diesen beiden Eisenalbuminatverbindungen keinesfalls mehr als Spuren resorbirt worden sind.

Beim Versuche No. XIV mit Eisencitrat ergab sich dagegen ein allerdings nicht beträchtliches Deficit. Aber auch dieses weist nicht darauf hin, dass unter normalen Verhältnissen das Eisen aus dieser Verbindung zu ausgiebiger Resorption gelange. Denn die Einspritzung der ziemlich concentrirten Eisensalzlösung hatte eine ausgedehnte Anätzung der Schleimhaut zur Folge gehabt.

Digitized by Google

In kurzer Zusammenfassung lassen sich aus diesen Versuchen über die Resorption und Secretion des Eisens folgende Resultate entnehmen:

Die Aufnahme von Eisen im Verdauungskanal bewegt sich nur in sehr niederen Werthen.

Die aufgenommenen kleinen Eisenmengen werden zum geringeren Theil durch die Nieren, zum grösseren Theil aber durch die Darmwandung wieder ausgeschieden.

Die Galle ist an der Eliminirung des Eisens aus dem Organismus kaum betheiligt. Das wenige Eisen, was in ihr enthalten ist, wird zum grössten Theil im Darm wieder resorbirt.

Gemäss der geringen Eisenresorption aus der Nahrung beträgt auch das täglich in den Darm ausgeschiedene Eisen nur einige Milligramme. Der weitaus grösste Theil des im Koth gefundenen Eisens stammt direkt von der aufgenommenen Nahrung her.

Digitized by Google

Stoffwechselversuche an meinen Kindern.

Von

Dr. W. Camerer.

Einleitung.

Die Versuche, über welche hier berichtet werden soll, bilden die Fortsetzung und den vorläufigen Abschluss von früheren, welche seit 1878 in fünf Jahrgängen dieser Zeitschrift veröffentlicht worden sind (Bd. XIV, XVI, XVIII, XX, XXIV). Die neuen Versuche erstrecken sich über drei Versuchsjahre, nämlich die 1. Abtheilung derselben über die Zeit vom December 1886 bis December 1887; die 2. Abtheilung über die Zeit vom Januar 1889 bis Januar 1890; die 3. Abtheilung über die Zeit vom Januar 1891 bis März 1892. An den beiden ersten Abtheilungen haben nur meine drei jüngsten Kinder theilgenommen, an der 3. Abtheilung aber alle fünf Kinder. Ihre Geburtstage sind:

No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
1. April 1868	12. April 1870	1. Nov. 1873	2. Sept. 1875	1. April 1877

No. 3 ist ein Knabe, die übrigen sind Mädchen. Das Alter der Kinder betrug demnach in den verschiedenen Versuchsabtheilungen:

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
	Jahre	Jahre	Jahre	Jahre	Jahre
1. Abtheilung	—	—	13—14	$11^1/_4$—$12^1/_4$	$9^3/_4$—$10^3/_4$
2. „	—	—	$15^1/_4$—$16^1/_4$	$13^1/_4$—$14^1/_4$	$11^3/_4$—$12^3/_4$
3. „	$22^3/_4$—24	$20^3/_4$—22	$17^1/_4$—$18^1/_2$	$15^1/_4$—$16^1/_2$	$13^3/_4$—15

In der 3. Abtheilung hatten die Kinder Nr. 1—4 die Periode des grossen Maassen- und Längenwachsthums hinter sich, da solches

Digitized by Google

bei Mädchen mit etwa 15½, bei Knaben mit 17½ Jahren vollendet ist; No. 5 dagegen befand sich noch in vollem Wachsthum.

Bezüglich der Versuchsmethoden verweise ich, um Wiederholungen zu vermeiden, auf meine früheren Abhandlungen, namentlich die letzte. Es sei hier nur daran erinnert, dass auch diesmal für jede Versuchsperson und jedes Jahr 24 Versuchstage zur Verfügung stehen, in sechs Gruppen zu je vier Tagen möglichst gleichmässig über das Versuchsjahr vertheilt. Von Neuerungen habe ich anzuführen, dass ich nach Einrichtung eines vollständigen Laboratoriums in meinem Hause alle nothwendigen Analysen hier machen konnte, während solches früher zum Theil im Institute für physiologische Chemie zn Tübingen geschehen musste. Auf die Analysen von Urin und Koth hat dies keinen Einfluss gehabt, von Speisen konnte ich nunmehr viel zahlreichere Analysen machen als früher. Von früher geübten analytischen Methoden hatte ich keinen Grund abzugehen, nur die Aetherextractionen sind nicht mehr mit kaltem Aether, sondern sämmtlich im Soxhletapparate gemacht. Wo Nahrungsbestandtheile geschätzt werden mussten, geschah dies immer nach den Angaben von König. Ueber die Zusammensetzung der am häufigsten von mir verwendeten Speisen und über die Analyse einiger Speisen von stark schwankender Zusammensetzung, welche in den letzten drei Versuchsjahren ab und zu zur Verwendung kamen, werde ich am Schlusse berichten.

Folgende Tabelle gibt eine Uebersicht über die Vertheilung sämmtlicher Versuche auf die einzelnen Lebensjahre der Kinder; liegen Versuche für das betreffende Lebensjahr vor, so ist dies in der Tabelle mit ja, wenn nicht, mit — bezeichnet. Ganz genau entspricht natürlich die Tabelle der Wirklichkeit nicht, weil die Versuche bei den einzelnen Kindern nur ausnahmsweise gerade mit einem neuen Lebensjahre begannen oder endigten.

(Siehe Tab. I auf S. 400.)

Man kann demnach meine Versuche sowohl dazu benützen, Mittelwerthe der Stoffwechselgrössen für die einzelnen Lebensjahre von mehreren Individuen zu berechnen, als auch dazu, die Stoffwechselvorgänge des einzelnen Individuums während der ganzen Entwickelungsperiode zu verfolgen. Endlich wird man auch den

Digitized by Google

Einfluss der Jahreszeiten auf die Stoffwechselvorgänge danach studiren können, da die Gruppen von Versuchstagen systematisch über das ganze Jahr vertheilt sind. Ich kann jedoch wegen Mangels an Zeit auf derartige Berechnungen jetzt nicht eingehen — ohnedem würde der Umfang dieser Arbeit dadurch übermässig gross — sondern muss mich einstweilen damit begnügen, die Versuchsergebnisse vollends zu veröffentlichen, in der Hoffnung, dass mir selbst eine spätere Verwerthung derselben möglich werde. — Nur die Wägungen und Längenmessungen meiner Kinder, sowohl die früher mitgetheilten als die im Folgenden mitzutheilenden, habe ich schon eingehend bearbeitet, da sich im Laufe der Zeit zahlreiche Tabellen über Gewichtswachsthum und Längenwachsthum von Säuglingen, aber auch von drei älteren Kindern (ausser den meinigen) bei mir angesammelt hatten und dies gesammte Material der Ordnung und Bearbeitung dringend bedurfte. Das Resultat dieser meiner Zusammenstellung wird im Laufe des Jahres im Jahrbuch für Kinderheilkunde erscheinen.

Mein jüngstes Kind hatte im Januar 1884 eine schwere Perityphlitis, im Sommer 1885 einen sehr schweren und lang dauernden Rückfall überstanden, und kränkelte von da ab mehrere Jahre lang. Es konnte

Tabelle I.

	Geburt bis Ende des 1. Jahres	Beginn des 2. bis Beginn des 3. Jahres	Jahre																					
			3.—4.	4.—5.	5.—6.	6.—7.	7.—8.	8.—9.	9.—10.	10.—11.	11.—12.	12.—13.	13.—14.	14.—15.	15.—16.	16.—17.	17.—18.	21.—22.	23.—24.
No. 5	ja	ja		ja		ja		ja		ja		ja		ja					
No. 4			ja		ja		ja		ja		ja		ja		ja				
No. 3					ja		ja		ja		ja		ja		ja		ja		
No. 2									ja		ja		ja		ja			ja	
No. 1											ja		ja		ja		ja		ja

Digitized by Google

namentlich längere Fahrten oder vollends grössere Fussmärsche nicht machen, ohne kleine, ca. 8 Tage dauernde Rückfälle zu erleiden. Schon in der 2. Abtheilung der vorliegenden Versuche kann das Kind als vollkommen genesen betrachtet werden. — Ueber Gewichte und Längen der Kinder stammt die letzte Angabe (Bd. 24 S. 145) von Mitte December 1886. Auch die neuen Gewichte sind Mittelwerthe von fünf aufeinander folgenden Tagen, morgens früh nüchtern nach Entleerung des Nachturins und ohne Kleider.

(Siehe Tabelle II auf S. 402.)

1. Versuchsabtheilung.

I. Auch die Gewichte der Kinder während des Versuchsjahres in folgender Tabelle III sind, wie oben bemerkt, arithmetische Mittel aus Wägungen an fünf aufeinander folgenden Morgen. Das genaue Datum der einzelnen Wägungen ist aus Tabelle IV zu ersehen.

Tabelle III. Gewichte in Gramm.

	1.	2.	3.	4.[1])	5.	6.	Gesammtzunahme im Versuchsjahre	Zunahme auf 1 Tag berechnet	Zunahme auf 1 Tag und 1 kg Anfangsgewicht berechnet
	Versuchsreihe								
	Dec. 1886	März 1887	Juni 1887	Aug. 1887	Oct. 1887	Dec. 1887			
No. 3	35 632	36 149	36 744	37 416	37 882	40 180	4 548	12,5	0,35
No. 4	27 236	28 290	29 898	30 475	31 378	32 054	4 818	13,5	0,50
No. 5	21 826	21 930	22 384	22 906	23 018	23 094	1 268	3,57	0,16

Die Maximalschwankungen der Gewichte an zwei aufeinander folgenden Morgen betrugen:

No. 3	No. 4	No. 5
440 g	570 g	280 g

Die Differenz zwischen 24stündiger Zufuhr und Ausfuhr im Versuchsjahr, als Mittelwerth von allen 24 Versuchstagen berechnet, also [Speisen + Getränke] — [Urin + Koth + perspiratio insensibilis] betrug:

No. 3	No. 4	No. 5
+ 7,7	+ 9,1	— 39,5

1) Für No. 3 ist die 4. Versuchsreihe im September, nicht im August (wie für No. 4 und 5) gemacht.

Digitized by Google

Tabelle II.

Gewichte und Längen der Kinder seit Frühjahr 1887 in Gramm und Centimetern.

	Mitte April 1887	Mitte Oct. 1887	Ende April 1888	Ende Sept. 1888	Ende April 1889	Mitte Sept. 1889	Ende April 1890	Mitte Sept. 1890	Mitte April 1891	Mitte Sept. 1891	Mitte März 1892	Mitte März 1893
No. 1 . . .	—	39 647	38 710	38 680	37 920	—	—	40 790	38 980	39 900	38 170	39 280
No. 2 . . .	—	48 797	47 960	—	50 850	—	—	49 220	51 310	50 000	48 620	45 260
No. 3 . . .	36 149	37 882	43 188	47 400	51 804	53 966	57 490	60 210	61 790	59 900	57 240	64 350
No. 4 . . .	28 290	31 378	34 315	35 800	39 162	41 054	43 000	44 620	43 860	44 680	44 570	45 120
No. 5 . . .	21 930	23 018	24 150	25 620	28 762	31 014	32 330	35 690	35 900	39 620	39 830	42 810
No. 1 . . .	—	—	—	—	—	152,5	—	—	—	—	—	152,5
No. 2 . . .	—	—	—	—	—	156,5	—	—	—	—	—	157,5
No. 3 . . .	—	152,8	Juni 1888 156,3	163,5	167,0	169,7	173,0	175,2	176,2	176,7	176,8	177,5
No. 4 . . .	—	141,5	—	147,0	149,0	150,4	152,0	152,0	153,3	152,3	152,7	152,7
No. 5 . . .	—	129,5	—	134,5	138,0	141,5	147,0	149,0	150,0	152,0	151,7	153,5

Bemerkung: Das Gewicht meines Sohnes (No. 3) betrug Ende Juli 1891 59,130 kg, auf welche Grösse es von 61,790 kg im April 1891 gesunken war. In diese drei Monate fiel die Vorbereitung auf die maturitas. In den Ferien August bis Mitte September stieg das Gewicht auf 59,902 kg und fiel im Wintersemester bei angestrengter wissenschaftlicher Thätigkeit (zu Hause) auf 57,240 kg (Mitte März 1892). Er trat 1. April 1892 als Mediciner den halbjährigen Dienst mit der Waffe an und wog an einem Urlaubstag, Ende Juni 1892, bereits wieder 61,330 kg; hatte eine Länge von 177,5 cm. Nach der Dienstzeit, Mitte October 1892, hatte er nur 61,120 kg; eine leichte Diphtheritis vom 28. September bis Ende der ersten Octoberwoche hatte ungünstig eingewirkt. Nach ½jährigem Universitäts-„Studium" betrug das Gewicht 64,35 kg, trotzdem dass er im November 1892 einen leichten rheumat. acutus von 14 Tagen Dauer überstanden hatte. — No. 2 verdankt den Gewichtsverlust von September 1891 bis März 1893 ohne Zweifel Ueberanstrengung durch Studien und Arbeiten im Laboratorium.

Digitized by Google

Ueber das Nichtstimmen dieser Differenzen mit der mittleren täglichen Zunahme während des Versuchsjahres siehe Bd. 24 S. 146 f.

Als mittleres Gewicht während des Versuchsjahres ist anzunehmen:

No. 3	No. 4	No. 5
37,33 kg	29,89 kg	22,53 kg

Bezeichnet man die Zeit, welche die Kinder im Bett zubrachten, als Nachtzeit, den Rest der 24 Stunden eines Tages, als Tagzeit, so ist zu rechnen auf:

	No. 3	No. 4	No. 5
Tag . .	13 St. 52 M.	13½ St.	13½ St.
Nacht .	10 „ 8 „	10½ „	10½ „

Es ist für die Rechnungen bequemer, Decimalwerthe für die Stunden zu nehmen, also z. B. für den Tag: 13,86, 13,5 und 13,5 Stunden und entsprechend für die Nacht.

II. Urin.

In folgender Tabelle IV bedeutet die Angabe „27. bis 30. December soviel als 27., 28., 29., 30. December“ und ähnlich bei den übrigen Versuchstagen. Für gewöhnlich schreibe ich, statt die einzelnen Versuchstage anzugeben, wie schon in Tabelle III geschehen ist, „1., 2. etc. Versuchsreihe.“

Die mittlere 24stündige Harnstoffmenge kann berechnet werden aus den Analysen, welche von dem Urin eines jeden einzelnen der 24 Versuchstage am darauffolgenden Tage gemacht wurde, so in Tabelle IV. Ich habe jedoch auch Proben dieser Urine aufbewahrt, dieselben am Ende des Versuchsjahres in passender Weise gemischt und von diesem Gemisch Analysen gemacht, welche ich der Kürze halber als Endanalysen bezeichnen will.

(Siehe Tabelle IV auf S. 404.)

Die Endanalysen haben folgendes ergeben:

		No. 3	No. 4	No. 5
Hüfnerharnstoff in %	1. Analyse	2,486	2,561	1,696
	2. „	2,443	2,646	1,698
	Mittel beider	2,46	2,58[1])	1,70

1) Eine dritte Hüfneranalyse lieferte den Werth 2,53 g; das Mittel mit 2,58 ist aus allen drei Analysen berechnet.

Digitized by Google

		No. 3	No. 4	No. 5
Gesammt-N in % mit Natronkalk bestimmt	1. Analyse	1,348	1,342	0,889
	2. „	1,347	1,348	0,903
	Mittel beider	1,347	1,345	0,896
Mittlere 24std. N-menge	—	12,77	10,50	7,99

Tabelle IV. 24stündiger Urin.

24std. Menge in ccm			Spec. Gewicht bei 15°			24stündiger Hüfner-Harnstoff			100 ccm Urin enthalt. Harnst.			Versuchstage	Versuchspersonen
Mittel	beobacht. Min.	beobacht. Max.	Mittel	Min.	Max.	Mittel	Min.	Max.	Mittel	Min.	Max.		
790	680	891	1021	1019	1026	23,66	19,98	29,01	2,99	2,56	4,25	27. bis 30. Dec. 1886	
807	654	879	19	18	21	20,72	17,88	23,38	2,57	2,05	3,20	11. bis 14. März 87	
873	695	1009	20	19	24	22,89	22,23	23,84	2,62	2,36	3,24	31. Mai bis 3. Juni 87	
1197	913	1360	21	20	22	28,70	25,33	33,87	2,40	2,13	2,83	5. bis 8. Sept. 87	No. 3
1295	904	1687	16	14	21	22,91	20,54	26,42	1,77	1,24	2,39	7. bis 10. Oct. 87	
727	616	902	24	19	27	25,33	24,20	27,41	3,49	2,77	3,93	26. bis 29. Dec. 87	
948	616	1687	1020	1014	1027	24,04	17,88	33,87	2,53	1,24	4,25	sämmtlich Versuche	
674	538	970	1021	1018	1025	18,30	17,61	19,58	2,72	1,82	3,59	14. bis 17. Dec. 86	
751	648	827	18	16	21	19,62	18,05	21,49	2,61	2,31	2,84	15. bis 18. März 87	
674	578	774	22	20	27	20,21	19,46	21,40	3,00	2,51	3,43	9. bis 12. Juni 87	
816	579	1094	22	22	27	23,47	18,60	28,07	2,88	2,57	3,21	26. bis 29. Aug. 87	No. 4
1038	932	1104	16	16	18	19,61	17,63	20,47	1,89	1,60	2,14	7. bis 10. Oct. 87	
734	618	832	19	18	23	20,94	18,41	22,73	2,85	2,73	2,98	5. bis 8. Dec. 87	
781	538	1104	1019	1016	1027	20,36	17,61	28,07	2,61	1,60	3,59	sämmtlich Versuche	
703	575	810	1014	1012	1016	13,13	11,61	13,79	1,87	1,62	2,40	wie No. 4	
567	460	645	18	14	21	14,28	12,91	15,44	2,52	2,09	3,30	„ „	
938	838	999	13	11	16	14,08	12,02	16,35	1,50	1,29	1,80	„ „	
1077	948	1188	15	15	18	18,20	15,76	22,00	1,69	1,52	1,94	„ „	No. 5
853	728	1030	13	11	17	12,74	11,44	13,87	1,49	1,26	1,91	„ „	
1213	881	1488	12	08	13	14,95	12,60	17,73	1,23	0,92	1,77	„ „	
892	460	1488	1014	1008	1021	14,56	11,44	17,73	1,63	0,92	3,30	sämmtlich Versuche	

Die Uebereinstimmung der „Mittel aus sämmtlichen Versuchen“ für die Procentwerthe des Harnstoffes in Tabelle IV und der Mittelwerthe bei den Endanalysen ist nicht ganz befriedigend und schlechter, als bei irgend einem früheren oder späteren Versuchsjahre — man vergleiche z. B. die beiden folgenden Versuchsabtheilungen. Der Grund liegt ohne Zweifel darin, dass eine meiner Töchter im Laufe dieses Versuchsjahres übernahm, die Hüfner-

Digitized by Google

analysen zu machen und anfangs natürlich weniger Uebung hatte, als in späteren Jahren. Es gehört eben auch bei dieser an sich einfachen Methode eine gewisse Erfahrung dazu, um die bestmöglichen Resultate zu erzielen. — Für den physiologischen Zweck ist die kleine Unsicherheit ja ohne alle Bedeutung: Versuchsperson V, wo sie am stärksten ist, hat nach Tabelle IV 14,56 g 24stündigen Harnstoff, nach den Endanalysen aber 14,94 g. — Setzt man den Gesammt-N = 100, so ist die Differenz zwischen Gesammt-N und Hüfner-N (der Endanalysen):

No. 3	No. 4	No. 5	im Mittel aller drei Versuchspersonen
14,7	10,3	11,8	12,3

Die Analyse des Endgemisches hat ferner folgenden Aschegehalt des Urins ergeben:

		No. 3	No. 4	No. 5
in 100 ccm Urin	Asche in Wasser unlöslich	0,121	0,147	0,065
	Gesammtasche . .	1,344	1,317	0,867
in 24st. Urin	Gesammtasche . .	12,74	10,28	7,73

Tabelle V. Tag- und Nachturin.

Tagurin.

Gesammtmenge	Spec. Gewicht	Stündliche Menge	Mittlere Anzahl der Entleerungen	Menge einer Entleerung			Versuchspersonen
				Mittel	Min.	Max.	
589	1021	42,5	3,0	196	6[1])	562	No. 3
419	1022,7	31,0	3,1	135	40	368	„ 4
493	1015,7	36,5	4,1	120	10	222	„ 5
Nachturin.							
359	1022,5	35,4	1	359	237	642	No. 3
362	1020	34,5	1,8	201	—	—	„ 4
399	1013,7	38,0	2,1	190	—	—	„ 5

1) Zugleich mit einer Kothentleerung.

Digitized by Google

Tabelle VI.

Einzelne Urinentleerungen während des Tages.

Von den Entleerungen betrugen	No. 3	No. 4	No. 5
über 200 ccm	33	16	10
in %	47,8 %	21,3 %	10 %
zwischen 100 und 200 ccm . .	19	27	48
in %	27,5 %	36,0 %	48 %
unter 100 ccm	17	32	42
in %	24,6 %	42,7 %	42 %
Gesammtzahl der beobachteten Entleerungen	69	75	100

III. Perspiratio insensibilis.

Tabelle VII.

No. 3					No. 4					No. 5					Versuchsreihen
24 stünd. Menge			stündl. Menge		24 st. Menge			stündl. Menge		24 std. Menge			stündl. Menge		
Mittel	Min.	Max.	Tag	Nacht	Mittel	Min.	Max.	Tag	Nacht	Mittel	Min.	Max.	Tag	Nacht	
717	623	800	34,3	24,4	564	515	601	24,0	22,8	436	385	478	20,4	15,3	1.
936	720	1187	43,7	31,5	709	619	780	28,2	31,2	459	404	507	22,0	15,7	2.
1005	786	1165	47,4	34,1	781	693	942	31,0	34,8	521	436	599	24,6	17,5	3.
1025	772	1345	55,1	24,6	842	660	962	34,0	36,6	495	442	524	21,9	18,9	4.
830	676	1009	40,1	18,2	786	644	967	33,3	32,0	439	382	509	32,7	25,1	5.
806	715	844	40,0	25,5	818	778	858	37,7	29,6	445	439	454	19,8	17,0	6.
886,5	623	1345	43,6	27,9	750	515	967	31,4	31,1	465,8	382	599	21,5	16,8	sämmtl.

Es hat einiges Interesse, die perspir. insensibilis für die Tagesstunden von 8 resp. 7 Uhr Morgens bis 12 Uhr Mittags und von 12½ Uhr Nachmittags bis 7 oder 8 Uhr Abends zu berechnen als für die Zeit, in welcher die Kinder meist in stärkerer Bewegung waren, und dann wieder für 12—12½ Uhr und von 7 Uhr Abends bis zum Bettgehen als für die Zeit, in welcher die Kinder mehr sassen; was nach Anordnung der Versuche möglich ist. Es kommt also perspirat. insensibilis:

	No. 3	No. 4	No. 5
Auf eine Tagesstunde mit Bewegung .	47,7	33,8	22,5
Auf eine Tagesstunde mit Ruhe . .	30,8	22,9	17,7

Digitized by Google

Die Zahl der fraglichen Stunden betrug für No. 3 10,5 u. 3,4, für No. 4 und No. 5 10,5 u. 3,0.

Tabelle VIII.

Auf 1000 g Körpergewicht werden ausgeschieden:

	No. 3	No. 4	No 5
Urin	25,4	26,1	39,6
perspir. insens.	23,7	25,1	20,7
Urin + perspir. ins. . .	49,1	51,2	60,3
Harnstoff	0,644	0,681	0,646
Urinstickstoff	0,342	0,351	0,354

IV. Koth.

Ausnutzungskoth wurde diesmal sowie bei den folgenden Versuchsabtheilungen nicht abgegrenzt; betrachtet man aber den mittleren 24stündigen Koth der 24 Versuchstage als Repräsentanten des Kothes für das betreffende Versuchsjahr und ebenso die Nahrung an den 24 Versuchstagen als Repräsentanten der Nahrung im Versuchsjahr, so kann man immerhin die Ausnutzung der Nahrung berechnen.

Tabelle IX.

Mittlere 24stündige Kothmengen, deren Procentgehalt an Fixa.

Versuchsreihen	No. 3				No. 4				No. 5			
	24stündige Kothmenge	100 g Koth enthalten Fixa			Kothmenge	100 g Koth enthalten Fixa			Kothmenge	100 g Koth enthalten Fixa		
		Mittel	Min.	Max.		Mittel	Min.	Max.		Mittel	Min.	Max
1.	67,5	27,38	26,1	28,1	101,2	17,33	16,5	17,8	38,7	23,99	18,7	27,3
2.	81,2	20,90	20,6	21,0	113,2	22,80	20,2	34,8	33,5	22,88	—	22,9
3.	71,0	23,28	21,7	24,9	33,0	22,88	13,2	25,1	84,2	20,79	14,8	25,4
4.	72,0	28,02	27,5	28,6	215,2	12,11	8,4	18,9	65,7	22,81	21,0	23,9
5.	86,7	27,89	26,3	31,1	194,5	23,45	18,4	32,4	52,0	27,36	26,4	28,5
6.	88,2	24,97	21,9	27,1	134,0	14,23	12,6	23,8	53,2	25,43	23,1	29,1
sämmtl.	77,8	25,37	20,6	31,1	131,9	14,74	8,4	34,8	50,7	23,80	14,8	29,1

Die Zahl der Kothentleerungen für einen Tag betrug im Mittel sämmtlicher Versuchsreihen für

No. 3	No. 4	No. 5
0,5	0,83	0,49

Digitized by Google

Tabelle X.

Zusammensetzung des Kothes.

		Fixa	Wasser	Stickstoff	Aether-extrakt	saueren Aetherextrakt	Asche
Der mittlere Tageskoth enthielt	No. 3	19,73	58,1	1,20	4,68	5,07	2,17
	„ 4	19,44	112,5	1,27	4,33	5,31	2,25
	„ 5	12,08	38,6	0,79	2,38	3,04	1,79
100 g Koth enthielten	No. 3	25,4	74,6	1,53	6,01	6,52	2,79
	No. 4	14,7	85,3	0,96	3,28	4,02	1,71
	No. 5	23,8	76,2	1,62	4,69	6,00	3,52

Die Aetherextraktion wurde folgendermaassen vorgenommen: zunächst wurde der möglichst fein gepulverte, wasserfreie Koth im Soxhletapparate so lange mit Aether behandelt, bis er nichts mehr abgab, der Extrakt bei 105—110° getrocknet. Ich erhielt z. B. bei No. 3 auf 100 g Kothfixa 23,7 g Aetherextrakt. Sodann wurde das Kothpulver mit einigen Tropfen Salzsäure angesäuert und von Neuem im Apparat mit Aether behandelt, ich erhielt dadurch weitere 2,0 g Extrakt; daher 23,7 + 2,0 = 25,7 g „saueren Aetherextrakt“ auf 100 Kothfixa. — Die zur Analyse benutzten Kothfixa waren ein im richtigen Verhältniss hergestelltes Gemisch von Proben der Kothfixa, welche von den einzelnen Versuchstagen aufbewahrt waren.

V. Nahrung.

(Siehe Tabelle XI auf Seite 409.)

VI. Verschiedene Verhältnisszahlen.

Tabelle XII.

Versuchspersonen		No. 3	No. 4	No. 5
Von 100 g Nahrung entfallen auf die Einzelmahlzeiten	Frühstück	11,6	18,8	16,0
	10 Uhr	4,9	9,1	7,5
	Mittagessen . . .	30,6	22,3	19,4
	3 Uhr Nachmittag .	23,8	25,4	23,8
	Abendessen . . .	29,1	24,4	33,3
Von 100 g zugeführtem Eiweiss ist	animalen Ursprungs	62,7	51,2	60,6
	im zugeführten Brod	27,3	42,1	33,4

Digitized by Google

Tabelle XI.

Menge und Zusammensetzung der 24 stündigen Nahrung.

Gesammtzufuhr					Wasser					Eiweiss			Fett			Kohlenhydrate			Asche	Alkohol in ccm	Versuchsreihen	Versuchspersonen
Mittel	Min.	Max.	Getränke	Feste Speisen	Mittel	Min.	Max.	in Getränken	in fest. Speisen	Mittel	Min.	Max.	Mittel	Min.	Max.	Mittel	Min.	Max.				
1592	1390	1985	785	807	1229	1044	1599	757	472	105,2	92,8	118,5	33,2	25,8	39,2	209,3	191,8	225,9	10,1	5,1	1.	
1909	1794	2090	1137	772	1512	1411	1636	1109	403	93,7	86,9	102,4	46,7	32,2	69,0	243,0	184,8	300,6	10,5	3,3	2.	
2036	1936	2105	1212	824	1586	1482	1706	1181	405	95,4	88,4	106,6	49,3	44,0	55,5	289,6	235,3	378,8	11,2	4,1	3.	
2367	2203	2600	1360	1007	1925	1840	2005	1317	608	105,7	82,4	138,6	43,8	37,2	51,0	271,4	199,5	379,7	11,8	4,5	4.	No. 3
2052	1780	2300	1086	966	1639	1407	1843	1050	589	87,4	75,7	101,8	31,6	21,3	44,0	269,3	265,8	326,8	11,7	6,7	5.	
1565	1325	1825	880	685	1222	989	1469	833	390	87,9	65,4	98,1	38,6	24,3	52,6	197,6	157,4	233,3	11,0	7,4	6.	
1920	**1325**	**2600**	**1077**	**843**	**1519**	**989**	**2005**	**1041**	**478**	**95,9**	**65,4**	**138,6**	**40,5**	**21,3**	**69,0**	**246,7**	**157,4**	**379,7**	**11,0**	**5,2**	**sämmtl.**	
1322	942	1687	840	482	1024	695	1326	779	245	78,9	60,1	96,4	35,3	27,3	52,1	175,5	128,5	223,6	8,0	—	1.	
1578	1427	1937	927	651	1177	1021	1591	874	302	90,8	87,4	98,4	28,4	23,3	35,5	272,1	233,8	304,1	8,8	1,8	2.	
1450	1185	1635	872	578	1098	870	1210	826	272	84,3	76,6	93,4	32,2	17,4	47,6	225,6	170,9	283,6	8,5	2,0	3.	
1876	1400	2606	1195	681	1465	1060	2126	1150	315	90,8	78,9	107,0	25,2	18,8	30,5	276,2	214,0	343,3	9,7	6,5	4.	No. 4
2072	1898	2310	979	1093	1604	1470	1799	944	660	87,6	78,1	105,4	23,8	16,5	35,1	329,4	298,2	374,2	10,7	5,9	5.	
1736	1470	2030	917	819	1267	1043	1519	884	383	104,3	90,8	127,5	23,4	17,9	25,2	324,6	287,3	349,3	10,2	5,1	6.	
1672	**942**	**2606**	**955**	**717**	**1272**	**695**	**2126**	**909**	**363**	**89,4**	**60,1**	**127,5**	**28,0**	**17,4**	**52,1**	**267,2**	**128,5**	**374,2**	**9,3**	**3,5**	**sämmtl.**	
1200	1057	1343	855	345	974	842	1075	662	312	56,9	44,0	67,5	25,8	21,6	30,7	137,4	106,8	169,7	5,7	—	1.	
1000	904	1172	630	370	761	704	862	587	174	54,5	46,2	58,7	24,0	16,0	29,7	152,5	115,8	213,4	6,3	1,8	2.	
1425	1150	1552	1017	408	1181	973	1310	977	204	55,7	47,2	65,6	24,2	20,3	29,1	150,3	102,0	184,4	6,1	8,1	3.	
1600	1255	1935	1127	473	1294	1032	1624	1050	244	60,1	46,2	79,0	25,9	18,6	31,1	196,5	125,4	227,2	8,2	11,2	4.	No. 5
1329	1065	1682	835	494	1077	822	1404	781	296	47,1	38,1	55,2	22,1	19,3	23,6	161,7	141,0	179,1	6,0	10,4	5.	
1661	1280	1990	1305	356	1370	1044	1657	1193	177	72,1	53,3	84,4	41,8	27,4	51,8	164,8	143,6	187,1	9,9	2,0	6.	
1369	**904**	**1990**	**961**	**408**	**1109**	**704**	**1657**	**875**	**234**	**57,7**	**38,1**	**84,4**	**27,3**	**16,0**	**51,8**	**160,5**	**102,0**	**227,2**	**7,0**	**5,6**	**sämmtl.**	

Anm. Für Holzfaser und Pectinsubstanz, vom verzehrten Obst herstammend, ist zu rechnen: No. 3 1,9; No. 4 2,3; No. 5 1,5 auf einen Tag im Mittel von sämmtlichen Versuchsreihen berechnet.

Digitized by Google

Versuchspersonen		No. 3	No. 4	No. 5
In der Nahrung ist das Verhältniss	der N-haltigen Fixa: den N-freien . .	1 : 3,2	1 : 3,5	1 : 3,5
	der animalen Nahrungsmittel zu den vegetabilischen; Getränke exclus. . .	1 : 1,5	1 : 1,2	1 : 0,6

Anmerkung. Die selten vorkommenden Speisen, welche aus animalen und vegetabilischen Nahrungsmitteln ungefähr zu gleichen Theilen gemischt waren, wurden halb zu den animalen, halb zu den vegetabilischen Speisen gezählt, so z. B. Leberklöse; war die eine Art von Nahrungsmitteln in ganz entschiedenem Uebergewicht, so wurde die Speise ausschliesslich danach eingetheilt, so z. B. grünes Gemüse zu den Vegetabilien gezählt, trotz einer geringen Beimischung von Schweinefett oder Butter. — Die Kinder tranken im Versuchsjahre sehr viel Milch, welche zu den animalen Nahrungsmitteln (und nicht zu den Getränken) gerechnet wurde, daher sind die animalen Nahrungsmittel so stark vertreten.

Tabelle XIII.

Ausnützung der Nahrung und andere Verhältnisszahlen.

		No. 3	No. 4	No. 5
Auf 1000 g in der Nahrung kommt in Koth	Fixa überhaupt . .	4,91	4,86	4,65
	Stickstoff	7,82	8,88	8,56
	saur. Aetherextract	12,52	18,96	11,14
	Asche	19,73	24,19	25,57
Auf 1000 g zugeführtes Wasser kommt Urin	Mittel	624	614	804
	Min.	535	557	722
	Max.	790	658	885
Von 100 g Gesammtausscheidung kommt	auf Urin	49,6	47,0	63,3
	auf Koth	4,1	7,9	3,6

Tabelle XIV.

24 stündige N-Zufuhr und N-Ausscheidung.

	No. 3	No. 4	No. 5
N im Urin	12,77	10,50	7,99
N im Koth . . .	1,20	1,27	0,79
N im Urin und Koth	13,97	11,77	8,78
N der Zufuhr . . .	15,34	14,30	9,23
Differenz zwischen N der Zufuhr und Ausscheidung	+ 1,37	+ 2,53	+ 0,45

Digitized by Google

Anmerkung. Es ist zu beachten, dass beim Trocknen des Kothes stickstoffhaltige Substanz entweicht; der Kothstickstoff ist daher etwa um 10 % grösser anzunehmen, als in der Tabelle angegeben ist; welch' letztere nach den N-Bestimmungen der Kothfixa berechnet wurde.

2. Versuchsabtheilung.

I. Die Gewichte der Kinder

während des Versuchsjahres waren folgende:

Tabelle XV.

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	Gesammtzunahme im Versuchsjahre	Zunahme auf 1 Tag berechnet	Zunahme auf 1 Tag und 1 Kilo Anfangsgewicht berechnet
	Versuchsreihe								
	Jan. 1889	April 1889	Juli 1889	Oct. 1889	Nov. 1889	Jan. 1890			
No. 3	49 910	51 800	52 140	53 320	53 970	55 660	5 750	15,7	0,31
No. 4	37 290	39 160	40 100	40 390	41 050	41 520	4 230	11,2	0,30
No. 5	27 010	28 760	28 970	30 250	31 010	31 390	4 380	11,6	0,43

Für No. 3 ist zu lesen: 3. Reihe: Juni; 4. Reihe: August; 5. Reihe: September.

Die Maximalschwankungen der Gewichte an zwei aufeinanderfolgenden Morgen betrugen:

No. 3	No. 4	No. 5
1 030 [1])	420	370

Die Differenz zwischen 24 stündiger Zufuhr und Ausfuhr im Versuchsjahr, als Mittelwerth von allen 24 Versuchstagen berechnet, betrug:

No. 3	No. 4	No. 5
— 73,3	+ 39,5	+ 6,0

Als mittleres Gewicht während des Versuchsjahres ist anzunehmen (in Kilogramm):

No. 3	No. 4	No. 5
52,80	39,92	29,56

1) Diese übermässig grosse Differenz wurde durch sehr starke Perspiration an einem Versuchstage herbeigeführt.

Digitized by Google

Die Tag- und Nachtzeit der Kinder betrug in Stunden:

	No. 3	No. 4	No. 5
Tag	14,7	14,2	14,2
Nacht	9,3	9,8	9,8

II. Urin.

Tabelle XVI. 24stündiger Urin.

24 std. Menge in ccm.			Spec. Gewicht bei 15°			24stündiger Hüfner-Harnstoff			100 g Urin enthalt. Harnstoff			Versuchstage	Versuchspersonen
Mittel	Min.	Max.	Mittel	Min.	Max.	Mittel	Min.	Max.	Mittel	Min.	Max.		
962	822	1230	1026	1020	1030	23,14	21,69	24,66	2,40	1,98	3,00	2. bis 5 Jan. 89	
861	719	1004	25	22	29	29,94	27,11	32,68	3,48	2,81	4,09	26. bis 29 April 89	
847	726	995	27	24	30	30,46	29,42	33,02	3,60	2,96	4,11	8. bis 11. Juni 89	
708	602	824	30	29	31	28,35	23,86	32,21	4,00	3,74	4,32	3. bis 6. Aug. 89	No. 3
915	854	1002	28	28	31	30.22	28,49	31,38	3,30	3,06	3,67	11. bis 14. Sept. 89	
768	704	858	30	30	32	28,03	26,65	28,89	3,65	3,30	3,96	2. bis 5. Jan. 90	
844	602	1230	1029	20	32	28,36	21,69	33,02	3,36	1,98	4,32	sämmtl. Versuche	
608	458	760	1026	1022	1028	16,73	13,50	19,23	2,75	2,47	3,47	2. bis 5. Jan. 89	
641	596	694	22	22	25	19,00	17,78	20,48	2,96	2,60	3,19	26. bis 29. April 89	
831	586	953	20	17	27	15,92	13,95	17,17	1,91	1,46	2,73	11. bis 14. Juli 89	
799	680	939	21	21	26	15,39	14,24	16,41	1,93	1,59	2,13	1. bis 4. Oct. 89	No 4
691	550	808	20	16	24	15,70	14,95	17,50	2,27	1,90	2,73	25. bis 28. Nov. 89	
934	610	1290	16	14	22	17,57	16,47	18,79	1,88	1,33	2,70	14. bis 17. Jan. 90	
751	488	1290	21	14	28	16,72	13,50	20,48	2,23	1,33	3,47	sämmtl. Versuche	
1006	834	1192	1014	1010	1018	12,62	9,57	14,03	1,25	0,80	1,64	wie No. 4	
861	607	1064	17	15	18	16,50	12,60	18,46	1,92	1,73	2,07	„ „	
809	701	936	18	17	20	11,92	10,89	13,06	1,48	1,25	1,70	„ „	
872	700	1022	18	17	20	14,66	13,49	15,91	1,67	1,56	1,93	„ „	No. 5
746	546	942	16	14	19	14,31	12,61	15,12	1,92	1,60	2,31	„ „	
874	744	1094	15	13	19	15,55	14,20	16,56	1,78	1,42	2,23	„ „	
861	546	1192	1016	10	20	14,26	9,57	18,46	1,67	0,80	2,31	sämmtl. Versuche	

Die Endanalysen haben folgendes Resultat ergeben:

	No. 3	No. 4	No. 5
Hüfner-Harnstoff in %	3,36	2,25	1,67
Gesammt-N in % mit Natronkalk bestimmt	1. Analyse 1,662 2. Analyse 1,651 Mittel 1,656	1,135	0,828
Mittlere 24stündige N-Menge	13,98	8,52	7,13

Digitized by Google

Setzt man den Gesammt-N = 100, so beträgt die Differenz zwischen Gesammt-N und Hüfner-N (der Endanalysen):

No. 3	No. 4	No. 5	im Mittel aller 3 Versuchspersonen
5,7	7,7	5,9	6,4

Diese Procentdifferenzen sind ungewöhnlich klein, eine Erklärung hiefür kann ich nicht abgeben.

Die Analyse des Endgemisches hat ferner folgenden Aschegehalt des Urins ergeben:

	No. 3	No. 4	No. 5
in 100 ccm Urin	1,656	1,400	1,132
in 24stündigem Urin	13,98	10,51	9,75

Tabelle XVII.

Tag- und Nachturin.

Tagurin.

Gesammtmenge	Specif. Gewicht	Stündl. Menge	Mittlere Anzahl der Entleerungen	Menge einer Entleerung			Versuchspersonen
				Mittel	Min.	Max.	
563	1028	38,3	2	281	50	708	No. 3
458	1022	32,3	2,5	182	30	386	No. 4
506	1017	35,7	3,9	131	24	240	No. 5
Nachturin.							
281	1029	30,2	1	281	214	416	
293	1022	29,8	1,4	209	—	412	
355	1015	36,1	1,5	256	—	438	

Tabelle XVIII.

Einzelne Urinentleerungen während des Tages.

Von den Entleerungen betrugen	No. 3	No. 4	No. 5
über 200 ccm	36	26	15
in %	75%	43%	16%
zwischen 100 u. 200 ccm . . .	8	24	46
in %	17%	40%	49%

Digitized by Google

Von den Entleerungen betrugen	No. 3	No. 4	No. 5
unter 100 ccm	4	10	32
in %	8%	17%	35%
Gesammtzahl der beobachteten Entleerungen	48	60	93

III. Perspiratio insensibilis.

Tabelle XIX.

Perspir. insensibilis.

No. 3					No. 4					No. 5					Versuchsreihen
24 stünd. Menge			stündl. Menge		24 stünd. Menge			stündl. Menge		24 std. Menge			stündl. Menge		
Mittel	Min.	Max.	Tag	Ncht.	Mittel	Min.	Max.	Tag	Ncht.	Mittel	Min.	Max.	Tag	Ncht	
1147	963	1258	52	42	784	731	835	35	29	570	554	598	26	21	1.
1183	989	1836	52	45	784	709	851	34	33	602	538	687	29	19	2.
2150	1249	3037	121	34	1156	754	1416	57	34	670	445	890	31	14	3.
1608	1457	1898	88	32	758	631	936	36	26	584	516	695	26	22	4.
1362	1105	1644	63	47	741	664	801	34	26	621	594	648	29	21	5.
1333	923	1571	69	37	825	755	909	37	31	698	674	726	33	24	6.
1464	**923**	**3037**	**74**	**40**	**841**	**631**	**1416**	**39**	**29**	**624**	**445**	**890**	**29**	**22**	sämmt.

Es kommt ferner perspir. insens.:

	No. 3	No. 4	No. 5
Auf eine Tagesstunde mit Bewegung	80,4	43,7	32,8
Auf eine Tagesstunde mit Ruhe . .	59,3	27,1	18,9

Die Zahl der fraglichen Stunden betrug für No. 3: 10,5 und 4,2, No. 4 10,1 und 4,1; für No. 5 wie bei No. 4.

Tabelle XX.

Auf 1000 g Körpergewicht werden ausgeschieden:

	No. 3	No. 4	No. 5
Urin	16,0	18,8	29,1
Perspir. insens. . . .	27,7	21,1	21,1
Urin + perspir. insens.	43,7	39,9	50,2
Harnstoff	0,537	0,418	0,483
Urin-N	0,265	0,213	0,241

Digitized by Google

IV. Koth.

Tabelle XXI.

Mittlere 24stündige Kothmengen, deren Procentgehalt an Fixa.

Versuchsreihen	No. 3				No. 4				No. 5			
	24stündige Kothmenge	100 g Koth enthalten Fixa			Kothmenge	100 g Koth enthalten Fixa			Kothmenge	100 g Koth enthalten Fixa		
		Mitt.	Min.	Max.		Mitt.	Min.	Max.		Mitt.	Min.	Max
1.	57,0	27,4	—	27,4	134	24,9	23,7	25,9	32	27,6	—	27,6
2.	117,0	27,1	26,6	27,7	10	38,4	—	38,4	29	26,9	—	26,9
3.	56,5	26,3	—	26,3	51	24,7	23,0	26,9	65	20,5	19,1	24,1
4.	112,5	26,4	24,5	28,1	59	24,9	24,2	28,2	58	27,8	26,4	29,3
5.	88,0	24,2	23,5	25,3	122	27,4	26,1	28,5	59	24,5	24,3	24,6
6.	46,0	25,4	—	25,4	59	26,2	—	26,2	50	25,0	24,7	25,4
sämmtliche	79,3	26,2	23,5	28,1	72,5	26,0	23,0	38,4	49,0	24,9	19,1	29,3

Die Zahl der Kothentleerungen für einen Tag betrug im Mittel sämmtlicher Versuchsreihen:

No. 3	No. 4	No. 5
0,37	0,46	0,42

Tabelle XXII.

Zusammensetzung des Kothes.

	Versuchspersonen	Fixa	Wasser	Stickstoff	Aetherextrakt	sauerer Aetherextrakt	Asche
Der mittlere Tageskoth enthielt	No. 3	20,81	58,49	1,53	5,48	5,96	1,87
	No. 4	18,89	53,61	1,29	4,68	5,11	1,72
	No. 5	12,22	36,78	0,90	1,30	1,67	1,09
100 g Koth enthielten	No. 3	26,2	73,8	1,93	6,91	7,52	2,36
	No. 4	26,0	74,0	1,78	6,45	7,05	2,38
	No. 5	24,9	75,1	1,85	2,64	3,42	2,22

V. Nahrung.

(Siehe Tabelle XXIII auf Seite 416.)

VI. Verhältnisszahlen.

Tabelle XXIV.

	Versuchspersonen	No. 3	No. 4	No. 5
Von 100 g Nahrung entfallen auf Einzelmahlzeiten	Frühstück	11,7	16,3	15,0
	10 Uhr	7,8	4,5	5,2
	Mittagessen	30,2	28,5	28,3
	3 Uhr Nachmittags . . .	19,4	22,2	17,3
	Abendessen	30,9	28,5	34,2

Digitized by Google

Tabelle XXIII.

Menge und Zusammensetzung der 24stündigen Nahrung.

Gesammtzufuhr					Wasser					Eiweiss			Fett			Kohlenhydrate			Asche	Alkohol in ccm	Versuchsreihen	Versuchspersonen
Mittel	Min.	Max.	Getränke	feste Speisen	Mittel	Min.	Max.	in Getränken	in festen Speisen	Mittel	Min.	Max.	Mittel	Min.	Max.	Mittel	Min.	Max.				
2232	2082	2415	987	1245	1665	1564	1821	961	704	106,1	81,8	127,7	70,6	45,1	108,5	362,7	341,9	395,3	18,5	7,6	1.	No. 3
2091	1760	2640	975	1116	1554	1253	2104	942	611	103,0	84,1	123,6	59,5	35,7	76,2	340,4	300,2	405,1	14,6	17,4	2.	
2799	2205	3550	2050	749	2384	1865	3009	1974	410	93,0	75,2	112,0	67,8	49,1	102,9	184,8	150,5	253,8	14,1	54,7	3.	
2369	2120	2526	1537	832	1941	1765	2112	1478	463	95,0	75,2	109,1	67,9	41,1	120,8	212,3	176,3	234,6	11,4	41,5	4.	
2332	2120	2690	1175	1157	1741	1557	1997	1133	608	117,5	106,9	134,2	88,5	55,5	133,2	349,9	308,5	398,7	16,5	18,9	5.	
2062	1810	2235	1087	975	1576	1362	1648	1039	537	100,5	86,0	122,8	82,0	75,3	93,3	271,4	206,7	339,7	16,9	15,7	6.	
2314	**1760**	**3550**	**1302**	**1012**	**1810**	**1253**	**3009**	**1254**	**556**	**102,5**	**75,2**	**134,2**	**72,7**	**35,7**	**133,2**	**286,9**	**150,5**	**405,1**	**15,3**	**26,0**	sämmtl.	
1569	1470	1690	686	883	1128	1046	1256	660	468	75,5	64,2	89,9	49,5	45,6	56,6	295,1	241,4	351,9	11,4	8,1	1.	No. 4
1540	1375	1749	787	753	1175	1004	1420	757	419	65,1	58,9	72,7	52,9	25,8	74,3	221,4	200,8	237,0	9,9	12,5	2.	
2013	1470	2516	1225	788	1592	1079	2116	1200	392	64,2	58,7	67,3	52,0	45,5	54,8	278,4	260,0	318,4	10,2	15,2	3.	
1764	1605	1990	875	889	1257	1149	1392	845	412	69,3	65,0	76,0	67,0	55,9	86,1	346,7	315,6	398,1	13,4	10,7	4.	
1542	1460	1670	662	880	1067	995	1185	629	438	68,2	64,5	73,6	75,8	68,6	81,7	318,3	309,5	330,2	13,5	—	5.	
1796	1705	2000	825	971	1253	1161	1415	793	460	71,6	58,6	78,0	65,7	61,8	67,3	372,8	298,2	411,2	13,8	19,2	6.	
1704	**1375**	**2516**	**843**	**861**	**1245**	**1004**	**2116**	**814**	**431**	**69,0**	**58,6**	**89,9**	**60,5**	**25,8**	**86,1**	**305,5**	**200,8**	**398,1**	**12,0**	**10,9**	sämmtl.	
1561	1380	1710	825	736	1242	1054	1411	792	451	54,9	40,4	72,6	44,8	33,2	71,6	196,3	174,0	207,8	10,8	10,4	1.	No. 5
1399	1260	1640	777	622	1097	920	1338	742	355	54,1	47,6	64,4	35,9	15,6	38,8	186,4	176,2	205,4	8,3	15,5	2.	
1479	990	1856	900	579	1159	694	1534	876	283	48,3	43,4	51,0	40,1	37,9	42,9	207,5	193,9	246,2	7,8	15,2	3.	
1540	1320	1860	840	700	1134	956	1369	805	329	57,7	53,5	65,8	56,1	48,4	66,3	270,4	239,9	320,6	10,9	11,0	4.	
1452	1360	1570	725	727	1055	954	1180	706	348	59,6	56,9	61,7	65,3	53,7	69,1	261,9	245,6	284,7	10,8	—	5.	
1810	1535	1950	975	835	1321	1163	1419	938	382	67,9	52,9	73,8	61,2	59,9	65,2	332,3	239,3	367,0	12,6	15,1	6.	
1540	**990**	**1950**	**840**	**700**	**1168**	**694**	**1534**	**810**	**358**	**57,1**	**40,4**	**73,8**	**50,6**	**15,6**	**71,6**	**242,5**	**174,0**	**367,0**	**10,2**	**11,2**	sämmtl.	

Für Holzfaser und Pektinsubstanz, von verzehrtem Obst herstammend, ist zu rechnen:

No. 3	No. 4	No. 5
0,7	0,8	0,6

Digitized by Google

Versuchspersonen		No. 3	No. 4	No. 5
von 100 g zugeführtem Eiweiss ist	animalen Ursprungs . . .	58,7	37,6	41,3
	im zugeführten Brod . .	34,3	52,0	48,2
in der Nahrung ist das Verhältniss	der N-haltigen Fixa zu den N-freien	1 : 3,91	1 : 5,64	1 : 5,51
	der animalen Nahrungsmittel zu den vegetabilischen, Getränke excl. .	1 : 1,7	1 : 2,5	1 : 2,2

Tabelle XXV.

Ausnützung der Nahrung und andere Verhältnisszahlen.

		No. 3	No. 4	No. 5
auf 100 g in der Nahrung kommt im Koth	Fixa überhaupt	4,13	4,12	3,28
	Stickstoff	9,33	8,56	9,90
	sauerer Aetherextrakt . .	8,20	8,45	3,31
	Asche	12,25	14,36	9,32
Auf 1000 g zugeführtes Wasser kommt Urin	Mittel	466	603	737
	Minimum	355	522	662
	Maximum	578	745	809
Von 100 g Gesammtausscheidung kommt	auf Urin	35,3	45,1	56,1
	auf Koth	3,3	4,4	3,2

Tabelle XXVI.

24stündige N-Zufuhr und Ausscheidung.

	No. 3	No. 4	No. 5
N im Urin	13,98	8,52	7,13
N im Koth	1,53	1,29	0,90
N im Urin und Koth . .	15,51	9,81	8,03
N der Zufuhr	16,40	11,04	9,14
Differenz zwischen N der Zufuhr u. Ausscheidung	+ 0,89	+ 1,23	+1,11

Digitized by Google

3. Versuchsabtheilung.

I. Die Gewichte der Kinder

im Versuchsjahre waren folgende:

Tabelle XXVII.

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	Gesammte Gewichtsveränderung im Versuchsjahre	Gewichtsveränderung	
	Versuchsreihe							auf 1 Tag	auf 1 Tag und 1 kg Anfangsgewicht
	Jan. 1891	März 1891	Juli 1891	Sept. 1891	Nov. 1891	März 1892			
No. 1	39150	38980	40250	39900	39320	38170	— 980	— 2,28	—
No. 2	49800	51310	50280	49990	48010	48620	— 1180	— 2,70	—
No. 3	61170	61790	59130	59900	57080	57240	— 3930	— 9,06	—
No. 4	43090	43860	44360	44680	44720	44570	+ 1480	+ 3,45	0,08
No. 5	35580	35900	37500	39620	40800	39830	+ 4250	+ 9,91	0,28

Für No. 2 und No. 3, 3. Versuchsreihe, ist zu lesen: August 1891.

Die Maximalschwankungen der Gewichte an zwei aufeinanderfolgenden Morgen betrugen:

No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
530	640	900	340	330

Die Differenz zwischen 24stündiger Zufuhr und Ausfuhr im Versuchsjahre, als Mittelwerth von allen 24 Versuchstagen berechnet, betrug:

No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
+ 55	+ 6	+ 8	— 29	+ 29

Als mittleres Gewicht während des Versuchsjahres ist anzunehmen:

No 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
39,29	49,67	59,38	44,21	38,20

Die Tag- und Nachtzeit der Versuchspersonen betrug in Stunden:

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
Tag . .	15,2	15,1	15,0	15,2	15,2
Nacht . .	8,8	8,9	9,0	8,8	8,8

Digitized by Google

II. Urin.

Tabelle XXVIII. 24stündiger Urin.

24st. Mengen in ccm			Spec. Gewicht bei 15°			24stündiger Hüfner-Harnstoff			100g Urin enthalt. Harnstoff			Versuchstage	Versuchspersonen
Mittel	Min.	Max.	Mittel	Min.	Max.	Mittel	Min.	Max.	Mittel	Min.	Max.		
986	692	1246	1013	1009	1019	14,04	11,41	16,75	1,42	1,07	2,42	7. bis 10. Jan. 91	
1190	880	1444	19	15	23	22,33	20,83	24,18	1,88	1,57	2,47	30. Mrz. b. 2. Apr. 91	
680	564	788	23	22	27	15,94	13,99	17,07	2,34	2,17	2,48	30. Jun. bis 3. Jul. 91	
1416	1234	1724	15	14	19	15,80	12,81	17,14	1,12	0,74	1,36	28. Sept. b. 1. Oct. 91	No. 1
1195	1022	1370	16	16	18	20,37	15,64	26,72	1,70	1,53	1,95	24. bis 27. Nov. 91	
1038	750	1256	17	16	22	20,30	18,60	22,79	1,95	1,63	2,61	10. bis 13. März 92	
1084	564	1724	1018	1009	1027	18,13	11,41	26,72	1,67	0,74	2,61	sämmtl. Versuche	
880	766	988	1014	1013	1016	14,23	12,72	16,35	1,62	1,45	1,79	2. bis 5. Jan. 91	
1198	936	1442	14	14	17	19,11	17,93	20,28	1,59	1,41	1,92	23. bis 26. März 91	
1171	1070	1224	17	14	19	18,39	16,44	20,09	1,57	1,36	1,75	3. bis 6. Aug. 91	
1397	1168	1726	16	13	18	22,47	21,22	23,82	1,61	1,37	1,96	15. bis 18. Sept. 91	No. 2
936	740	1074	16	15	19	13,93	13,21	14,65	1,49	1,32	1,78	wie No. 1	
1248	1086	1502	14	12	17	17,10	16,61	17,68	1,37	1,18	1,53	„ „	
1138	740	1726	1016	1012	1019	17,54	12,72	23,82	1,54	1,18	1,96	sämmtl. Versuche	
935	727	1482	1023	1013	1029	23,32	21,89	24,64	2,49	1,65	3,21	wie No. 2	
1290	1000	1679	20	15	26	29,78	26,81	34,43	2,31	1,83	3,19	„ „ 1	
887	786	978	30	25	31	28,20	26,79	29,33	3,18	3,00	3,51	„ „ 2	
1163	1026	1411	25	21	29	23,10	19,61	26,41	1,99	1,65	2,42	„ „ 1	No. 3
1010	794	1384	21	15	27	24,20	21,61	26,70	2,40	1,93	3,02	„ „ 1	
970	888	1086	25	21	30	30,29	28,68	33,33	3,12	2,73	3,70	„ „ 1	
1042	727	1679	1025	1013	1031	26,48	19,61	34,43	2,54	1,65	3,70	sämmtl. Versuche	
648	581	690	1020	1017	1019	13,02	12,36	13,66	2,01	1,91	2,13	wie No. 1	
700	644	740	21	20	25	17,20	16,47	17,83	2,46	2,31	2,70	„ „ 2	
707	608	882	23	24	25	18,49	16,84	20,76	2,61	2,42	2,91	„ „ 1	
1107	994	1288	17	15	20	15,26	13,24	18,02	1,38	1,17	1,81	„ „ 2	No. 4
707	539	860	19	16	25	13,04	12,15	14,22	1,84	1,65	2,25	„ „ 1	
767	510	942	18	15	26	15,33	14,11	17,08	2,00	1,56	2,98	„ „ 1	
773	510	1288	1020	1015	1026	15,39	12,15	20,76	1,99	1,17	2,98	sämmtl. Versuche	
968	826	1138	1012	1012	1013	11,15	10,31	12,67	1,15	1,00	1,34	wie No. 1	
738	516	924	19	18	24	12,88	12,30	13,78	1,74	1,39	2,38	„ „ 2	
818	726	896	22	22	22	17,26	16,27	18,65	2,11	1,89	2,38	„ „ 1	
1141	880	1377	18	15	21	17,73	15,89	20,11	1,55	1,46	1,81	„ „ 2	No. 5
950	727	1214	16	14	21	14,78	13,12	16,31	1,56	1,30	1,80	„ „ 1	
851	770	944	18	18	23	16,15	15,01	17,12	1,90	1,73	2,16	„ „ 1	
911	516	1377	1017	1012	1024	14,99	10,31	20,11	1,64	1,00	2,38	sämmtl. Versuche	

Digitized by Google

Die Endanalysen haben folgendes Resultat ergeben:

		No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
Hüfner-Harnstoff in %	1. Analyse	1,665	1,538	2,528	1,964	1,625
	2. Analyse	1,675	Fehlanal.	2,588	2,011	1,649
	Mittel	1,670	1,538	2,558	1,988	1,637
Gesammt-N des Urins in % mit Natronkalk bestimmt	1. Analyse	0,884	0,831	1,353	1,068	0,880
	2. Analyse	0,890	0,813	1,362	1,073	0,888
	Mittel	0,887	0,822	1,357	1,070	0,884
mittlere 24stünd. N-Menge		9,615	9,354	14,140	8,271	8,053

Anmerkung: Die Fehlanalyse bei No. 2 konnte aus Mangel an Material nicht wiederholt werden.

Setzt man den Gesammt-N = 100, so beträgt die Differenz zwischen Gesammt-N und Hüfner-N (der Endanalysen):

No. 1	No 2	No. 3	No. 4	No. 5	im Mittel aller 5 Versuchspersonen
12,2	12,6	12,1	13,8	13,6	12,86

Die Analyse des Endgemisches hat folgenden Aschegehalt des Urins ergeben:

		No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
in 100 ccm Urin	in Wasser unlöslich	0,115	0,055	0,094	0,131	0,091
	Gesammtasche	1,242	1,217	1,566	1,116	1,276
im 24 stünd. Urin	in Wasser unlöslich	1,247	0,626	0,979	1,013	0,829
	Gesammtasche	13,469	13,855	16,322	8,627	11,624

Tabelle XXIX.

Tag- und Nachturin.

Tagurin.

Gesammt-Menge	Spec. Gewicht	Stündl. Menge	Mittlere Anzahl der Entleerungen	Menge einer Entleerung			Versuchspersonen
				Mittel	Min.	Max.	
844	1017	55,5	4,0	211	24	466	No. 1
753	1016	50,0	2,5	301	48	750	No. 2
738	1023	49,2	2,7	273	36	654	No. 3
432	1023	28,4	2,7	160	44	394	No. 4
539	1019	35,5	3,4	158	54	406	No. 5

Digitized by Google

Nachturin.

Gesammtmenge	Spec. Gewicht	Stündliche Menge	Mittlere Anzahl der Entleerungen	Menge einer Entleerung			Versuchspersonen
				Mittel	Min.	Max.	
240	1023	27,3	1,2	200	154	356	No. 1
385	1016	43,2	1,1	350	150	636	No. 2
304	1027	33,8	1,0	304	195	778	No. 3
341	1019	38,8	1,4	244	210	398	No. 4
372	1015	42,3	1,1	338	144	590	No. 5

Tabelle XXX.

Einzelne Urinentleerungen während des Tages.

Von den Entleerungen betrugen	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
über 200 ccm	50	47	44	19	17
in %	53%	80%	68%	30%	21%
Zwischen 100 und 200 ccm	27	9	16	28	50
in %	28%	15%	24%	44%	61%
unter 100 ccm	18	3	5	17	15
in %	19%	5%	8%	26%	18%
Gesammtzahl der beobachteten Entleerungen .	95	59	65	64	82

III. Perspiratio insensibilis.

Tabelle XXXI.

Perspiratio insensibilis.

No. 1					No. 2					No. 3					Versuchsreihen
24 std. Menge			stündl. Menge		24st. Menge			stündl. Menge		24stünd. Menge			stündl. Menge		
Mittel	Min.	Max.	Tag	Nacht	Mittel	Min.	Max.	Tag	Nacht	Mittel	Min.	Max.	Tag	Nacht	
799	727	930	41,0	22,1	704	647	758	32,0	25,3	1277	1188	1332	62,4	40,4	1.
808	709	846	38,7	24,1	703	663	731	29,7	28,7	1247	1027	1495	60,8	35,2	2.
1000	834	1112	52,2	20,6	764	663	809	33,3	29,4	1577	1038	2244	82,7	37,4	3.
739	599	873	36,9	19,6	732	667	839	30,7	30,0	1312	1205	1548	67,5	31,3	4.
657	632	708	29,9	23,2	648	620	675	28,5	24,4	933	834	1029	42,9	32,1	5.
756	710	783	35,2	25,3	779	753	804	32,3	32,7	1181	915	1772	58,9	33,0	6.
793	599	1112	39,4	22,5	722	620	839	31,1	28,4	1255	834	2244	62,6	34,9	sämmtl.

Digitized by Google

No. 4					No. 5					Versuchsreihen
24stünd. Menge			stündliche Menge		24stünd. Menge			stündliche Menge		
Mittel	Min.	Max.	Tag	Nacht	Mittel	Min.	Max.	Tag	Nacht	
739	679	830	32,4	28,6	621	583	678	28,4	22,4	1.
773	720	909	34,4	28,6	701	634	804	31,1	26,0	2.
921	678	1263	43,6	27,9	821	656	1071	37,7	27,2	3.
624	522	684	29,2	19,6	602	533	668	27,0	21,4	4.
744	671	865	37,0	21,0	651	616	686	30,7	21,1	5.
703	630	785	31,7	25,3	647	634	668	30,1	21,8	6.
750	522	1263	34,7	25,3	674	533	1071	30,8	23,4	sämmtliche

Es kommt ferner perspir. insensib.

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
auf eine Tagesstunde mit Bewegung . .	41,0	32,4	66,8	36,3	31,9
auf eine Tagesstunde mit Ruhe . . .	33,9	27,7	49,3	30,8	28,2

Die Zahl der fraglichen Stunden betrug für No. 1: 11 und 4,2, No. 2: 11 und 4,1, No. 3: 11 und 4,0, No. 4: 11 und 4,2, No. 5: 11 und 4,2.

Tabelle XXXII.

Auf 1000 g Körpergewicht werden ausgeschieden:

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
Urin	27,6	22,9	17,5	17,5	23,8
perspir. insensibilis . .	20,2	14,5	21,1	17,0	17,6
Urin + persp. insens. .	47,8	37,4	38,6	34,5	41,4
Harnstoff	0,461	0,353	0,446	0,348	0,392
Urin-N	0,244	0,188	0,238	0,187	0,211

IV. Koth.

Tabelle XXXIII.

Mittlere 24stündige Kothmengen, deren Procentgehalt an Fixa.

Versuchsreihen	No. 1				No. 2				N			
	24stündige Kothmengen	100 g Koth enthalten Fixa			24stündige Kothmengen	100 g Koth enthalten Fixa			24stündige Kothmengen	100 g Koth enthalten Fixa		
		Mittel	Min.	Max.		Mittel	Min.	Max.		Mittel	Min.	Max.
1.	90,2	22,6	21,0	27,0	64,2	18,2	16,9	19,4	80,5	31,3	31,0	31,7
2.	169,0	18,0	16,8	21,2	33,7	26,9	—	26,9	56,7	27,7	26,4	29,4
3.	113,5	17,0	15,0	20,0	106,0	21,5	17,6	27,0	70,0	28,2	27,3	28,6
4.	159,2	15,4	12,0	18,9	69,2	26,8	24,2	29,4	137,2	23,0	21,3	24,8
5.	79,2	21,0	20,3	22,8	52,7	23,4	22,7	24,5	38,0	28,8	—	28,8
6.	81,7	20,1	19,5	20,8	75,5	20,9	19,9	23,2	53,7	28,3	26,4	31,3
sämmtliche	115,5	18,4	12,0	27,0	66,9	22,5	16,9	29,4	72,7	27,2	21,3	31,7

Digitized by Google

Versuchsreihen	No. 4				No. 5			
	24 st. Kothmengen	100 g Koth enthalten Fixa			24 st. Kothmengen	100 g Koth enthalten Fixa		
		Mittel	Min.	Max.		Mittel	Min.	Max.
1.	81,2	21,8	21,8	21,8	53,0	28,2	26,5	30,0
2.	55,2	24,3	22,2	28,0	68,2	19,7	18,3	20,7
3.	14,0	31,5	30,8	32,9	77,0	23,4	22,3	24,3
4.	12,5	34,2	33,9	34,6	55,5	26,4	—	26,4
5.	78,7	24,8	22,9	35,5	59,2	26,8	26,2	27,3
6.	47,5	26,2	24,4	27,8	50,2	23,4	22,7	25,1
sämmtliche	48,2	24,8	21,8	35,5	60,5	24,4	18,3	30,0

Die Zahl der Kothentleerungen für einen Tag betrug:

No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
0,62	0,54	0,46	0,46	0,46

Tabelle XXXIV.

Zusammensetzung des Kothes.

	Versuchspersonen	Fixa	Wasser	Stickstoff	Aetherextrakt	sauerer Aetherextrakt	Asche
Der mittlere Tageskoth enthielt	No. 1	21,29	94,21	1,72	5,56	5,80	2,84
	No. 2	15,05	51,85	1,11	2,58	3,01	2,17
	No. 3	19,75	52,95	1,34	3,52	4,21	2,39
	No. 4	11,96	36,24	0,84	3,04	3,40	1,28
	No. 5	14,76	45,74	1,12	2,91	3,45	1,92
100 g Koth enthielten	No. 1	18,4	81,6	1,49	4,81	5,02	2,46
	No. 2	22,5	77,5	1,66	3,86	4,50	3,24
	No. 3	27,2	72,8	1,85	4,84	5,79	3,29
	No. 4	24,8	75,2	1,74	6,31	7,06	2,66
	No. 5	24,4	75,6	1,85	4,81	5,70	3,18

V. Nahrung.

(Siehe Tabelle XXXV auf Seite 424.)

Digitized by Google

Tabelle XXXV. Menge und Zusammensetzung der 24stündigen Nahrung.

Gesammtzufuhr					Wasser					Eiweiss			Fett			Kohlehydrate			Asche	Alkohol in ccm	Versuchsreihen	Versuchspersonen
Mitt.	Min.	Max.	Getränke	feste Speis	Mitt.	Min.	Max.	in Getränk.	i. fest. Speis.	Mitt.	Min.	Max.	Mitt.	Min.	Max.	Mitt.	Min.	Max.				
1865	1570	2045	1137	728	1447	1213	1587	1094	353	58,1	49,1	69,1	79,0	68,0	100,2	254,7	218,4	288,3	10,7	15,5	1.	No. 1
2142	1980	2405	1250	892	1664	1514	1881	1183	481	79,7	75,8	83,9	84,2	74,3	92,5	277,6	221,9	310,4	17,8	18,9	2.	
1919	1610	2293	1027	892	1501	1202	1866	984	517	65,2	62,1	67,0	90,2	70,1	102,0	236,4	214,4	257,6	11,3	13,5	3.	
2310	2060	2585	1497	813	1933	1735	2194	1450	483	67,8	57,5	72,0	68,9	57,6	78,2	207,0	168,3	240,0	16,8	17,3	4.	
1944	1860	2090	1162	782	1550	1415	1691	1103	447	72,9	65,7	79,2	59,0	37,0	76,1	231,4	209,5	285,1	12,6	16,2	5.	
2109	1750	2310	1250	859	1679	1331	1877	1219	460	73,9	64,1	90,0	69,7	54,0	77,6	264,0	246,0	272,4	14,3	6,1	6.	
2048	1570	2585	1220	828	1629	1202	2194	1172	457	69,6	49,1	90,0	75,2	37,0	102,0	245,2	168,3	310,4	13,8	14,6	sämmtl.	
1649	1350	1880	950	699	1303	1057	1475	928	375	50,6	46,6	57,6	56,0	44,4	69,3	223,2	193,9	257,0	9,1	4,5	1.	No. 2
1782	1465	1990	950	832	1371	1171	1526	918	454	66,9	58,7	73,7	68,4	57,8	75,9	253,1	162,7	297,4	11,3	8,5	2.	
1861	1800	1950	1005	856	1462	1358	1506	967	495	72,4	62,7	84,6	78,8	55,0	91,9	233,1	189,1	260,0	11,1	2,0	3.	
2229	1735	2770	1165	1064	1768	1352	2269	1144	624	72,2	56,8	87,2	70,8	44,3	99,8	291,2	252,4	348,9	12,0	4,2	4.	
1736	1465	2030	1000	736	1425	1212	1650	983	442	52,6	44,7	59,2	58,8	41,7	79,1	182,4	131,8	228,7	11,2	2,7	5.	
2343	2220	2510	1395	948	1934	1820	2139	1378	556	71,1	60,9	78,8	67,3	56,5	86,5	247,3	221,4	281,6	14,9	2,0	6.	
1933	1350	2770	1077	856	1544	1057	2269	1053	491	64,3	44,7	87,2	66,7	41,7	99,8	238,6	131,8	348,9	11,6	4,0	sämmtl.	
2313	2110	2531	1242	1071	1758	1583	2013	1178	580	101,6	85,2	117,9	90,6	84,2	99,0	326,4	290,6	347,3	15,4	20,4	1.	No. 3
2683	2383	2995	1545	1138	2125	1876	2355	1461	664	100,4	79,6	114,5	85,1	78,4	92,2	318,0	263,9	381,9	19,9	30,5	2.	
2549	2030	2780	1337	1212	1997	1483	2257	1291	707	109,9	101,1	122,7	92,5	71,9	109,4	307,6	240,5	343,4	15,0	24,8	3.	
2540	2235	2995	1140	1400	2018	1759	2402	1116	902	93,9	86,8	109,5	82,6	74,8	87,2	297,2	274,8	352,6	19,9	10,4	4.	
2031	1805	2385	1037	994	1598	1397	1940	992	607	90,2	84,2	100,3	73,3	43,4	90,2	237,3	221,4	251,0	14,1	13,9	5.	
2152	1890	2335	1050	1102	1613	1396	1828	986	627	104,0	99,3	104,5	77,0	65,2	99,9	326,3	290,0	393,1	16,1	15,2	6.	
2378	1805	2995	1225	1153	1852	1396	2402	1171	681	100,0	79,6	122,7	83,5	43,4	109,4	302,1	221,4	393,1	16,7	19,2	sämmtl.	
1361	1310	1505	575	786	945	831	1061	545	400	56,9	46,8	64,6	57,5	45,0	65,8	278,7	211,2	316,5	10,0	8,3	1.	No. 4
1455	1265	1640	687	768	1060	898	1199	646	415	63,8	59,4	68,8	60,0	55,7	67,1	244,0	224,0	283,0	10,8	13,9	2.	
1647	1355	1925	782	865	1278	1009	1528	759	519	65,3	57,6	74,9	74,9	68,0	85,0	211,5	188,7	235,7	10,6	6,3	3.	
1679	1435	1965	692	987	1286	1094	1482	677	609	64,3	53,2	78,7	60,0	34,1	84,3	242,2	215,1	315,1	10,5	3,2	4.	
1585	1420	1880	712	873	1202	1042	1443	692	510	59,3	56,6	62,5	50,5	48,8	52,6	246,3	193,6	286,5	9,7	6,3	5.	
1525	1330	1645	749	776	1168	938	1239	737	430	62,7	51,9	67,5	53,7	35,4	63,2	219,5	193,2	245,1	9,3	4,0	6.	
1542	1265	1965	699	843	1156	831	1528	676	481	62,1	46,8	78,7	59,4	34,1	85,0	240,3	188,7	316,5	10,2	7,0	sämmtl.	
1492	1205	1675	790	702	1118	919	1280	758	361	51,2	42,3	59,2	63,5	50,1	67,6	236,1	180,4	290,5	9,3	10,1	1.	No. 5
1617	1490	1750	737	880	1150	1024	1294	688	463	69,6	66,5	63,9	75,2	71,6	82,8	290,4	267,4	327,4	12,1	16,6	2.	
1793	1550	2007	820	973	1325	1118	1482	787	538	73,1	68,1	79,9	93,7	89,9	97,7	275,7	254,6	317,0	12,0	12,4	3.	
1724	1420	2205	767	957	1267	1204	1672	714	553	71,2	55,2	87,9	69,6	61,3	79,0	290,5	238,0	334,8	11,8	7,7	4.	
1737	1640	1830	887	850	1320	1273	1395	852	468	63,4	57,6	72,0	58,6	40,7	75,3	270,5	242,5	320,8	11,5	10,3	5.	
1686	1430	1845	760	926	1264	1054	1454	946	518	69,8	67,2	72,8	62,7	55,7	68,3	267,0	222,7	301,4	12,5	4,0	6.	
1675	1205	2205	794	881	1241	919	1672	757	483	66,4	42,3	87,9	70,6	40,7	97,7	271,7	180,4	334,8	11,5	10,2	sämmtl.	

Für Holzfaser und Pectinsubstanz, von verzehrtem Obst herrührend, ist zu rechnen:

No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
0,8	4,4	4,7	6,5	3,9

Digitized by Google

VI. Verhältnisszahlen.

Tabelle XXXVI.

		No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
Von 100 g Nahrung entfallen auf Einzelmahlzeiten	Frühstück	18,6	12,8	9,9	17,3	14,4
	10 Uhr	4,7	4,5	6,3	6,9	7,2
	Mittagessen	28,6	28,1	28,0	26,8	26,8
	3 Uhr Nachmittags	19,4	25,5	23,3	21,6	19,7
	Abendessen	28,7	29,1	32,5	27,4	31,9
Von 100 g zugeführtem Eiweiss ist	animalen Ursprungs	49,6	46,0	55,2	44,8	40,6
	im zugeführten Brode	34,6	41,6	32,9	44,1	46,3
In der Nahrung ist das Verhältniss	der N-haltigen Fixa zu den N-freien	1 : 5,0	1 : 5,1	1 : 4,3	1 : 5,2	1 : 5,7
	der animalen Nahrungsmittel zu den vegetabilischen, Getränke excl.	1 : 1,7	1 : 2,4	1 : 2,0	1 : 2,7	1 : 2,5

Tabelle XXXVII.

Ausnützung der Nahrung und andere Verhältnisszahlen.

		No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
Auf 100 g in der Nahrung kommt im Koth	Fixa überhaupt	5,08	3,87	3,75	3,10	3,39
	Stickstoff	15,48	10,82	8,39	8,42	10,56
	sauerer Aetherextrakt	7,71	4,51	5,04	5,72	4,89
	Asche	20,59	18,70	14,32	12,55	16,74
Auf 100 g zugeführtes Wasser kommt Urin	Mittel	665	737	562	668	734
	Minimum	453	645	444	553	617
	Maximum	771	873	632	861	900
Von 100 g Gesammtausscheidung kommt	auf Urin	54,4	59,1	44,0	49,2	55,4
	auf Koth	5,8	3,5	3,1	3,1	3,7

Tabelle XXXVIII.

24stündige N-Zufuhr und Ausscheidung.

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
N im Urin	9,61	9,35	14,14	8,27	8,05
N im Koth	1,72	1,11	1,34	0,84	1,12
N im Urin + Koth	11,33	10,46	15,48	9,11	9,17
N der Zufuhr	11,13	10,29	16,00	9,94	10,62
Differenz zwischen N der Zufuhr u. Ausscheidung	— 0,20	— 0,17	+ 0,52	+ 0,83	+ 1,45

Digitized by Google

Schlusskapitel.

Tabelle XXXIX.

Die Zusammensetzung der am häufigsten gebrauchten Speisen, sowie einiger selten gebrauchten Speisen von stark schwankender Zusammensetzung in Procentwerthen.

Name der Speisen	Wasser			Eiweiss	Fett	Kohlenhydrate	Asche	Bemerkungen
	Mittel	Min.	Max.					
Hackbraten[1])	62,7	59,8	64,6	19,5	12,1	3,8	1,9	Aus Analyse von 15 Braten, bei 5 wurden nur Fixa, bei 10 Fixa, N, Fett und Asche bestimmt
Gesottenes mageres Rindfleisch	62,6	59,1	65,2	31,3	4,5	—	1,6	Sechsmal wurden Trockenbestimmungen gemacht, die Zusammensetzung der Fixa geschätzt
Gebratenes mageres Rindfleisch	62,3	61,1	63,4	31,2	4,7	—	1,8	Zwei Trockenbestimmungen vorhanden
Gesottenes Rindfleisch, nachträglich in Fett geröstet	42,8	—	—	38,5	16,4	—	2,3	Eine Bestimmung der Fixa, von Fett und Asche
Magerer Kalbsbraten	67,0	66,9	68,0	29,0	2,6	—	1,4	Acht Trockenbestimmungen vorhanden
Schweinebraten	52,3	—	—	27,8	19,1	—	0,8	Trockenbestimmungen von zwei Braten, die dabei erhaltenen Fixa wurden vereinigt und mit ihnen eine Fett- und N-Bestimmung gemacht
Hasenbraten	63,1	—	—	33,8	1,6	—	1,7	Eine Trockenbestimmung
Gekochtes Huhn	65,0	—	—	27,0	3,7	—	1,3	Eine Trockenbestimmung vorhanden
Fleischbrei	80,0	—	—	12,0	6,0	0,5	1,0	Eine Trockenbestimmung, Fett und etwas Mehl zum Dämpfen des gewiegten Fleisches verwendet u. gewogen
Schinken[2]) geräuchert, 3/4 Fleisch, 1/4 Speck	52,1	—	—	11,3	29,2	—	7,4	Trocken-, Fett- und Aschebestimmung (Metzgerschinken)
Wie oben	53,9	—	—	16,9	26,1	—	3,1	Fixa, Fett und Asche bestimmt; im Hause eingesalzen
Wie oben	45,7	—	—	18,9	29,2	—	6,2	Wie oben, Metzgerschinken

Digitized by Google

Fleisch v. eingesalzenem Häring[3])	64,4	—	—	18,8	6,5	—	10,3	Analysen wie oben
Rogen von demselben	66,1	—	—	21,5	2,1	—	10,3	Trocken- u. Fettbestimmung gemacht, das Uebrige geschätzt
Rohes Rauchfleisch	61,2	—	—	28,0	3,4	—	7,4	Vom Rind, zuerst wie Schinken eingesalzen, dann geräuchert; eine Trockenbestimmung
Gesottenes Fischfleisch	76,0	75,7	77,7	21,4	0,5	—	2,1	Fünf Trockenbestimmungen von Schellfisch, Dorsch u. Asch, sie wurden in Salzwasser gesotten
Brühe von Hackbraten mit viel Abrieb von demselben . . .	6,0	—	—	15,0	74,0	3,5	1,5	Eine Trocken- und Fettbestimmung
Brühe von Kalbsbraten[4]) . . .	75,5	—	—	10,7	12,3	—	1,5	Eine Trockenbestimmung
Leberklösse[5])	68,8	66,4	71,2	8,0	5,6	16,8	0,8	Zwei Trockenbestimmungen vorhanden
Stockfisch[6]) gekocht	80,4	—	—	18,7	0,1	—	0,8	Eine Trockenbestimmung vorhanden
Weck	27,4	26,1	29,8	11,0	0,3	60,3	1,0	Vier Trockenbestimmungen, N-Bestimmung der mittleren Fixa
Schwarzbrot, im Hause gebacken	32,5	30,0	37,3	10,5	0,3	55,5	1,2	18 Trockenbestimmungen; bei 10 Analysen wurden Fixa, N und Asche bestimmt
Gesottene Kartoffel[7])	72,8	66,6	82,3	2,5	0,2	23,2	1,3	13 Trockenbestimmungen vorhanden
Kartoffelbrei[8])	74,4	71,1	77,1	2,8	4,6	16,3	1,9	Elf Trockenbestimmungen
Kartoffelsalat, gerieben . . .	80,0	78,7	81,5	1,5	0,1	17,1	1,3	Zehn Trockenbestimmungen vorhanden
Mehlspatzen,[9]) gesotten . . .	74,0	73,5	74,5	3,0	0,9	21,4	0,7	Zwei Trockenbestimmungen vorhanden
Maccaroni, gesotten	70,4	65,1	74,0	4,2	0,1	25,0	0,3	Neun Trockenbestimmungen vorhanden, N-Bestimmung der mittleren Fixa
Erbsenbrei	82,6	—	—	4,6	0,3	10,6	1,9	Eine Trockenbestimmung
Dicker Reis[10])	65,6	60,1	69,7	2,4	6,5	24,1	1,4	15 Trockenbestimmungen vorhanden
Dicker Reis[11])	68,8	64,7	73,9	2,0	4,4	23,8	1,0	13 Trockenbestimmungen
Reissuppe	88,6	86,2	91,2	0,8	1,4	8,1	1,1	Drei Trockenbestimmungen vorhanden
Spinatgemüse,[12]) gewiegt . . .	89,9	89,6	90,3	2,7	2,0	2,8	2,6	Zwei Trockenbestimmungen
Sommerkohl,[13]) gewiegt . . .	85,8	84,6	87,0	1,3	5,6	5,6	0,9	Zwei Trockenbestimmungen
Winterkohl,[14]) gewiegt	81,8	79,8	82,8	2,0	7,4	7,0	1,0	Drei Trockenbestimmungen
Salat aus Schnittbohnen . . .	91,5	—	—	2,1	0,1	4,9	1,0	Eine Trockenbestimmung

(Anmerkungen 1—14 siehe Seite 428.)

Digitized by Google

Anmerkungen.

1) Hackbraten wurde aus 1400 g gehacktem, möglichst fettfrei gemachtem Rindfleisch, 15 g Kochsalz, 100 g geriebenem dürrem Weck, 150 g Schweineschmalz, ca. 215 g Ei (das Quantum wechselte etwas, je nach der Grösse der Eier!) und 150 g Wasser bereitet, in zwei Kuchen geformt, dieselben in 50 g Fett gebacken. In 50 g Fett wurde auch der Kalbsbraten fertig gemacht, von welchem die Brühe (4) angegeben ist.

2) Die im Hause zubereiteten Schinken sind meist schwächer gesalzen, als die vom Metzger zubereiteten. Die geräucherten Schinken wurden, wenn sehr trocken, vor dem Kochen mehrere Stunden in Wasser eingeweicht; alle Schinken wurden so lange gekocht, bis sich die Schwarte leicht ablöste — zwei bis drei Stunden lang. Die Kinder assen immer drei Gewichtstheile Fleisch auf einen Gewichtstheil Speck.

3) Der Häring wurde vor dem Genuss einige Stunden gewässert, nachdem er aus dem Fässchen genommen war.

4) S. oben Anm. 1).

5) Auf 1000 g gehackter Rindsleber kommen 8 Wecken, circa 150 g Ei, 250 g Mehl, 60 g Fett. Ein Weck = ca. 60 g.

6) Der Stockfisch wird in sodahaltigem Wasser gewässert und sodann in Salzwasser gesotten.

7) Der Wassergehalt der Kartoffeln richtet sich im Wesentlichen nach der Jahreszeit. Kartoffeln im August enthielten ca. 82% Wasser, im November 74%, im März 67%.

8) 1000 ccm Milch, 80 g Fett, 30 g Salz, 1500 g gekochte Kartoffeln gaben ca. 2500 g Brei.

9) 750 g Mehl, ca. 165 g Ei, 30 g Salz geben ca. 2400 g in Wasser gekochte Spatzen.

10) 500 g Reis, 100 g Fett, 12 g Salz geben mit Wasser oder Fleischbrühe gekocht ca. 1700 g dicken Reis der ersten Sorte. Da derselbe den Kindern zu fett war, wurde später die zweite Sorte hergestellt:

11) 500 g Reis, 70 g Fett, 12 g Salz geben 1700—1800 g dicken Reis.

12) In Salzwasser weichgekochter Spinat wird ausgedrückt, fein gewiegt, in Fett mit etwas Mehl gedämpft, mit Fleischbrühe verdünnt. In 990 g fertigem Spinat waren 30 g Fett und 15 g Mehl.

13) Sommerkohl wie oben behandelt. 1200 g fertiges Gemüse enthielten 70 g Fett und 30 g Mehl.

14) Winterkohl wie oben behandelt, in 1000 g fertigem Gemüse waren 70 g Fett und 30 g Mehl.

Das Fett war immer Schweineschmalz.

Digitized by Google

Studien über Glykogen.

Von

W. Saake,

approb. Arzt aus Wolfenbüttel.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Heidelberg.)

Seit der Entdeckung des Glykogens durch Cl. Bernard und Hensen haben die Ansichten über Provenienz und Zweck dieses Kohlenhydrates im Körper vielfache Wandlungen durchgemacht, und noch heutigen Tages sind die Meinungen darüber zum Theil so abweichend von einander, dass sie sich ausschliessen müssen. Darin aber stimmten bislang alle Forscher überein, dass sie das Glykogen stillschweigend als präformirt in den Geweben annahmen, aus denen es durch die verschiedenen Methoden darstellbar ist.

Nur sehr vereinzelt begegnet man anderen Ansichten, welche, die eine deutlicher, die andere mehr schüchtern, die Abspaltung des Kohlenhydratmoleküls aus einer Proteïdsubstanz bei der Darstellung des ersteren lehren, wie z. B. Landwehr[1]), Krukenberg[2]), Hammersten[3]) und Andere, auf deren diesbezügliche Arbeiten ich später zurückkommen werde.

Einen entschiedeneren Standpunkt in dieser Frage nimmt neuerdings Fränkel[4]) ein, welcher in seiner gleich der vorliegenden betitelten Arbeit die Meinung offen und klar ausspricht, das Glykogen komme im Körper gar nicht als solches präformirt, sondern als Eiweissverbindung vor und werde aus der letzteren erst durch die gebräuchlichen Darstellungsmethoden abgespalten.

1) Landwehr, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 5.
2) Krukenberg, Zeitschr. f. Biol. Bd. 20.
3) Hammersten, Pflüger's Arch. Bd. 36 S. 373.
4) Fränkel, Pflüger's Arch. Bd. 52.

Digitized by Google

Zwar findet sich schon in einer Arbeit Langleys[1]) eine Stelle, aus der man eine ähnliche Ansicht herausinterpretiren kann. Derselbe sagt, die hyaline Substanz des Paraplasmas der Leberzellen bestehe aus Eiweiss und Glykogen (this substance consists partly of glycogen and in part probably of a proteid). Doch ersieht man nicht, ob er diese Substanz als eine chemische Verbindung oder bloss als eine Vermischung, etwa eine Imbibition des Eiweisses mit Glykogen aufgefasst wissen will.

Der Ansicht Fränkel's können sowohl die Anhänger der Ersparniss- wie der Anhydridhypothese sympathisch gegenüberstehen. Erstere werden die Möglichkeit, dass das Glykogen mit einem Atomencomplexe des Eiweisses verbunden bleibe resp. wieder zusammentrete, um so weniger negiren, als sie das Glykogen aus dem Eiweiss sich abspalten lassen, also eine gewisse Affinität der beiden Körper präsumiren. Andererseits werden auch diejenigen, welche noch heute die Anhydridhypothese verfechten, in der Ansicht Fränkel's keinen Widerspruch ihres Theorems finden. Liesse sich doch die Erscheinung, dass beim Diabetes die Stickstoffausscheidung dem Zuckergehalte des Harnes ziemlich proportional verläuft, durch die Annahme einer Glykogeneiweissverbindung auch vom Standpunkte der Anhydridhypothese leicht erklären.

Ferner wäre, Fränkel's Behauptung als richtig vorausgesetzt, das reichliche Vorkommen von Glykogen bei pneumonischer Hepatisation der Lunge, wie es von Kühne[2]) und von Sotnischewsky[3]) zuerst gefunden wurde, leicht begreiflich. Es würde das Glykogen hier als Spaltungsprodukt neben Fibrin abgelagert aufzufassen sein.

Dennoch ist die Behauptung Fränkel's fast allen bisherigen Annahmen so entgegengesetzt und so tief einschneidend in die Lehre vom Kohlenhydratstoffwechsel, dass eine Controle der angeführten Versuche und weitere Forschungen über die angeregte Frage unbedingt nothwendig erscheinen.

---

1) Langley, Preliminary account of the structure etc., Proceedings of the royal society of London 1883, Bd. 34.

2) W. Kühne, Virchow's Arch. Bd. 32.

3) Sotnischewsky, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 8.

Digitized by Google

Ich habe es mir deswegen in der folgenden Arbeit zur Aufgabe gemacht, die Angaben Fränkel's einer nochmaligen Controle zu unterziehen.

Fränkel argumentirt, um es kurz zu fassen, etwa folgendermaassen:

Lebergewebe (Fränkel scheint nur dieses in's Auge gefasst zu haben) gibt weder frisch mit kaltem Wasser zerrieben, noch nach Coagulation der zerkleinerten Leber mit Alkohol und darauf erfolgendem Auslaugen des so erhaltenen getrockneten Leberpulvers mit kaltem Wasser, Glykogen an das Filtrat. Sobald man aber das frische oder zuvor in Alkohol getrocknete Lebergewebe mit Säuren, Lösungen der Salze schwerer Metalle oder mit kochendem Wasser behandelt, gehen beträchtliche Glykogenmengen in Lösung. Alle diese Mittel aber sind eiweisscoagulirende Agentien. Deswegen liegt die Vermuthung nahe, dass eben jene Coagulation des Eiweisses es sei, welche durch Trennung der hypothetischen Glykogeneiweissverbindung das Glykogen als solches frei werden lasse.

Eine andere Möglichkeit, den Umstand, dass kein Glykogen an kaltes Wasser abgegeben wird, zu erklären, wird zwar von Fränkel auch hervorgehoben, aber meines Erachtens zu wenig gewürdigt. Er sagt, es sei möglich, dass das Glykogen deshalb verhindert werde, in Lösung zu gehen, weil es durch die Wirkung des Alkohols mit gefälltem Eiweiss umschlossen werde und es durch die Untersuchung von Bock und Hoffmann[1]) sowie Langley[2]) bekannt sei, dass das Glykogen als amorphe, schollenähnliche Masse im Innern der Zellen liege.

Ohne aber diese Möglichkeit einer weiteren Discussion zu unterziehen, folgert Fränkel aus dem oben angeführten Verhalten der Eiweiss coagulirenden Agentien auf die Existenz eines Glykogeneiweisses.

Dass durch die Folgerung auf der einen Seite die mechanische Schwierigkeit, welche durch die Structur der glykogenführenden Zellen der Lösung des sogut wie nicht dialysirenden Glykogens entgegengesetzt wird, bei weitem zu gering angeschlagen ist, andererseits die Deduction Fränkel's nicht hinreichend begründet wird, liegt auf der Hand.

---

1) Bock und Hoffmann, Ueber das mikrochemische Verhalten der Leberzellen. Virchow's Arch. Bd. 56.

2) Langley, a. a. O.

Digitized by Google

Wenn eine Leber, die vorher an kaltes Wasser kein Glykogen abgab, solches sofort nach Zusatz von Trichloressigsäure in's Filtrat gehen lässt, so ist diese Erscheinung noch lange kein Grund für die Annahme der Fränkel'schen Ansicht. Könnte nicht, abgesehen davon, dass die Behauptung, die Leber gebe kein Glykogen an kaltes Wasser, wie ich zeigen werde, durchaus nicht zutrifft, die Erscheinung, dass die Lösung des Glykogens nach Trichloressigsäurezusatz weit leichter vor sich geht, einfach darauf beruhen, dass das Plasma, welches das Glykogen als schlüpfrige Hülle umzieht und wie die Membran eines Dialysators wirken muss, durch die energische Coagulation mit Trichloressigsäure plötzlich schrumpft? Durch die Schrumpfung aber muss nothwendig ein Zerreissen der Eiweissmembran erfolgen, da auf den incompressibelen, ja sogar durch Attraction von Lösungswasser noch quellenden Inhalt ein concentrisch gerichteter Druck ausgeübt wird. Aus den so entstandenen Rissen und Lücken wird das Glykogen um so leichter austreten können, als es durch die Zusammenziehung der coagulirten Eiweisskörper gewissermaassen aus seinen zuvor eingenommenen Hohlräumen ausgepresst wird.

Diese Erklärung der im Allgemeinen richtigen Beobachtung Fränkel's erschien mir von vorneherein viel näher liegend als die von dem genannten Forscher gegebene.

Dass die Trichloressigsäure in der That bei der Coagulation der Eiweisskörper zugleich ein bedeutendes Schrumpfen bewirkt, lässt sich leicht an einer Fibrinflocke oder noch besser an einem zuvor durch ½ %ige Chlorkaliumlösung selbst für maximale Reize unempfindlich gemachten Muskel am Myographiondemonstriren. Beide verkürzen sich beim Eintauchen in Trichloressigsäure erheblich.[1])

Wesentlich anders liegen die Verhältnisse, wenn die Leber in Alkohol coagulirt und dann zu einem feinen Pulver zerrieben und getrocknet wird. Freilich wird auch der Alkohol durch seine coagulirende Wirkung die Eiweisshülle schrumpfen machen. Allein da gleichzeitig auch das Glykogen schrumpft und gefällt wird, so kann

1) Ein Sartorius von Rana temporaria verkürzte sich in 5%iger Trichloressigsäure bis auf ⅔ seiner ursprünglichen Länge. Alkohol bewirkte bei dem gleichen Muskel der anderen Seite eine Verkürzung auf etwa 9/10 der ursprünglichen Länge. Die Belastung betrug in beiden Fällen 10 g.

Eine Fibrinflocke verkürzte sich von 11 auf 8 mm.

Digitized by Google

von einer Spannung, welche die schrumpfende Eiweisshülle auf ihren Inhalt ausübt, hier nicht die Rede sein. Es fehlt somit auch die Veranlassung, welche die Sprengung der Umschliessung verursachen könnte. Wird ein auf die beschriebene Weise dargestelltes Pulver getrocknet, so wandelt sich das coagulirte Eiweiss zu einer hornartig festen Masse um, die sich fest um das eingeschlossene Glykogen herumlagert. Zerreibt man ein solches Pulver in Wasser, um das Glykogen zu extrahiren, so quillt, wie jedes durch Alkohol coagulirte Eiweiss, die äussere Hülle stark auf und wirkt wiederum wie eine continuirliche Dialysatormembran, die kein Glykogen durchtreten lässt.

In ähnlicher Weise wird man sich die Schwierigkeit der Lösung des Glykogens bei dem künstlich dargestellten Glykogeneiweissgemisch zu erklären haben. Durch die Behandlung des Gemisches mit Alkohol schrumpft das Glykogen und gleichzeitig wird es von coagulirtem Eiweiss umschlossen.

Wie sehr man bei der Erwägung dieser Frage auf die von Fränkel ganz ausser Acht gelassenen Diffusionsverhältnisse des Glykogens Rücksicht zu nehmen hat, erhellt daraus, dass man Schnitte von Lebern oder fötalen Geweben, die gut mit Celloïdin durchtränkt sind, im Wasser aufbewahren kann, ohne befürchten zu müssen, dass das Glykogen aufgelöst werde. Ich habe Schnitte einer gut in Celloïdin eingebetteten Froschleber zwei Tage in einem Thermostaten bei 40° C. in Wasser aufbewahrt und nach Ablauf dieser Frist intensive Jodfärbung aller glykogenhaltigen Stellen erzielen können. Die Jodreaction blieb aus, sobald ich dem Wasser filtrirten Speichel zusetzte und die Schnitte damit einige Zeit bei Bluttemperatur auslaugte.

Während also das Glykogen als solches nicht durch den Celloïdinmantel zu diffundiren vermochte, gelang es der gebildeten Maltose leicht, denselben zu durchdringen, denn das Wasser, welches sehr viele solcher Schnitte enthielt, reducirte frische Fehling'sche Lösung sehr deutlich.

Da Fränkel bei der Verfolgung seines Problems fast lediglich Versuche anführt, welche die Existenz eines Glykogeneiweisses wahrscheinlich machen sollen, dagegen die von mir in obigen, zur allgemeinen Orientirung voraufgeschickten Bemerkungen betonte Seite

Digitized by Google

der Frage in wenigen Sätzen abfertigt, so habe ich neben einer Wiederholung der Fränkel'schen Versuche bei meinen Arbeiten besonders darauf mein Augenmerk gerichtet, ob in der That die Verhältnisse bei den glykogenhaltigen Geweben so liegen, dass meine theoretischen Erörterungen eine genügende Stütze daran finden.

Zuerst habe ich deshalb viele Gewebe, die normalerweise Glykogen oder, wie Fränkel will, eine Glykogenverbindung enthalten, einer mikroskopischen Untersuchung unterzogen. Grösstentheils konnte ich dabei ältere Beobachtungen bestätigen, zum Theil aber kam ich zu Resultaten, die von den bisher veröffentlichten etwas abweichen, weswegen die Untersuchungen im Folgenden mitgetheilt sein mögen.

I. Die Leber des erwachsenen Organismus.

Histochemische Arbeiten über Leberglykogen sind von Cl. Bernard[1]), Schiff[2]), Bock & Hoffmann[3]), O. Nasse[4]), E. Külz[5]), Langley[6]), Kayser[7]), Afanassiew[8]) und Barfurth[9]) geliefert worden.

Leider würde es zu weit führen und den mir zu Gebote stehenden Raum überschreiten, wollte ich auf die zum Theil recht interessanten Arbeiten der genannten Forscher eingehen. Ich muss mich deshalb mit deren namentlicher Aufführung begnügen, um sofort meine eigenen Beobachtungen folgen zu lassen.

Dieselben sind zumeist an der Leber vom Schaf, weniger an der Hunde-, Kaninchen- und Froschleber gewonnen. Ich untersuchte

1) Cl. Bernard, Compt. rend. T. 75.

2) Schiff, Untersuchungen über die Zuckerbildung in der Leber. Würzburg 1859.

3) Bock u. Hoffmann, a. a. O.

4) O. Nasse, Arch. des Vereins f. gemeinschaftl. Arbeiten. Bd. 4.

5) E. Külz, Kommt Glykogen in der ersten Anlage des Hühnchens vor? Pflüger's Arch. Bd. 24 S. 64.

6) Langley, a. a. O.

7) Kayser, Ueber mikroskopische Veränderungen der Leberzellen während der Verdauung. Breslauer ärztl. Zeitschr. 1879 No. 19.

8) Afanassiew, Ueber anatomische Veränderungen der Leber während verschiedener Thätigkeitszustände. Pflüger's Arch. Bd. 30.

9) Barfurth, Vergleichend-histochemische Untersuchungen über das Glykogen. Arch. f. mikrosk. Anatomie, Bd. 25, 1885.

Digitized by Google

das Material sowohl in frischem Zustande in 0,6%iger Kochsalzlösung, wie auch nach Härtung in Chromaten, Sublimat, Osmiumsäure, Trichloressigsäure und Alkohol.

1. Untersuchung der frischen Leber.

Wenn man mit einem Messer von der Schnittfläche einer Leber eine geringe Menge Gewebe abschabt und auf dem Objektträger in Chlornatriumlösung untersucht, so wird man in den einzelnen Leberzellen selbst dann, wenn sie reichlich Glykogen enthalten, eine fast über die ganze Zelle verbreitete feine Körnelung wahrnehmen können und dieselbe, je nachdem man auf den optischen Querschnitt oder auf die obere oder untere Fläche einstellt, am Rande dichter oder mehr gleichmässig verbreitet antreffen. Von glänzenden Schollen oder Kugeln wird man, falls man sich durch die etwa vorhandenen, leicht erkennbaren Fetttropfen nicht irre führen lässt, nichts bemerken. Ebenso ist es schwer, einen Kern in der Leberzelle zu entdecken. Erst auf Zusatz von Essigsäure kommt dieser zum Vorschein, während gleichzeitig die Leberzelle selbst schärfer begrenzt wird. Alkoholzusatz bewirkt das Gegentheil: die Zelle wird trüb, opak und lässt den Kern nicht erkennen. Von einer Volumensverminderung nach Alkoholzusatz konnte ich mich nie überzeugen. Lässt man jedoch statt Alkohol Trichloressigsäure auf die Zellen unter dem Deckgläschen einwirken, so sieht man, wie zuerst eine Umwandlung eintritt, als ob Essigsäure zugesetzt sei. Bald aber werden die Zellen wieder trüb und schrumpfen, wie man an geeigneten Stellen sehen kann, oft erheblich, um gleichzeitig am Rande wie angefressen oder zerfasert zu erscheinen. Zugleich fällt es auf, dass das ganze Gesichtsfeld sich mit molekularem Detritus, der Fetttropfen und sehr feine Granula enthält, angefüllt hat. Ob diese, durch weiteren Zusatz von Alkohol sich zu baumartig verzweigten Figuren, Streifen oder Flocken zusammenballende Masse aus den ausgefaserten Zellen stammt oder schon vorher in der Flüssigkeit enthalten war und durch die Coagulation vermittelst Trichloressigsäure nur deutlicher sichtbar wurde, vermochte ich bei dem raschen Fliessen der fraglichen Objekte nach Zusatz des diese Veränderung herbeiführenden Agens nicht mit Bestimmtheit zu entscheiden. Doch möchte ich

Digitized by Google

eher die erstere Vermuthung annehmen, weil die massenhaft im Detritus vorhandenen Fetttröpfchen doch auch vor Zusatz der Trichloressigsäure hätten bemerkt werden müssen.

Aehnlich verhalten sich die Leberzellen dem Sublimat gegenüber.

Versucht man an frischen Leberzellen, von denen man als sicher voraussetzen kann, dass sie glykogenhaltig sind, dadurch die Glykogenreaction horvorzurufen, dass man unter dem Deckgläschen sehr verdünnte Lugol'sche Lösung zufliessen lässt, so ist man sehr überrascht, die Leberzellen sich ebenso wie die übrigen gerade im Gesichtsfeld liegenden morphologischen Gewebselemente nur gelb und nicht braun färben zu sehen. Erst bei Zusatz stärkerer Lugolscher Lösung tritt die braune Färbung hervor. Gleichzeitig nehmen aber auch andere Gebilde, z. B. Blutkörperchen, bei diesem Verfahren eine dunkelbraune Farbe an.

Verfährt man indessen bei der Glykogenreaction so, dass man zuerst eine die Coagulation bewirkende Flüssigkeit, am besten Trichloressigsäure, auf die Leberzellen einwirken lässt, und dann die schwache Jodjodkaliumlösung, so erhält man sofort eine distincte, charakteristische Glykogenreaction der Zellen und einzelner Zellfragmente.

Diese Erscheinung scheint sehr zu Gunsten der Fränkel'schen Ansicht zu sprechen, indem sie darauf hinzudeuten scheint, dass erst durch die Einwirkung der Trichloressigsäure das Glykogen abgespalten wird.

Erwägt man indessen, wie gering die Mengen Jod sind, welche bei dem beschriebenen Verfahren einer relativ beträchtlichen Menge Glykogen zugeführt werden, und bedenkt man, dass die lebensfrische Leberzelle, wie Plosz[1]) gezeigt hat, alkalisch, die starre dagegen sauer reagirt, dass also im ersterwähnten Falle ein Theil des Jods noch an Alkali gebunden wird, so verliert dieses Factum sein Ueberraschendes, zumal Jedem, der mit dem Nachweis von Glykogen einigermaassen vertraut ist, bekannt sein wird, dass man oft erhebliche Mengen Jod selbst zu einer sauer reagirenden Glykogen-

1) Plosz, Ueber die eiweissartigen Substanzen der Leberzelle. Pflüger's Arch. Bd. 7 S. 371.

Digitized by Google

lösung zusetzen kann, ohne die charakteristische Färbung dauernd zu erzielen.

Ueber die Anordnung resp. Ablagerung des Glykogens in der frischen Leberzelle konnte ich mich nie so sicher informiren, wie es zur Lösung der vorliegenden Frage wohl wünschenswerth wäre. Ohne Jodfärbung vermag man an Ausstrichpräparaten zwar manche Details wahrzunehmen, erfährt aber nichts über die Ablagerung des Glykogens, weil dieses ungefärbt nicht erkannt wird. Färbt man mit Jod, um sich dasselbe sichtbar zu machen, so sieht man die Zelle in ihrer ganzen Ausdehnung die braune Farbe annehmen und muss abermals auf eine genauere Untersuchung verzichten. Man erhält den Eindruck, als sei die ganze Zelle mit Glykogen durchtränkt.

Weit mehr Befriedigung gewährt dagegen die Untersuchung gehärteter und in feine Schnitte zerlegter Leber.

2. Untersuchung gehärteter Leber.

Die Bilder, welche diese darbietet, sind, wie das ja zu erwarten ist, je nach der Härtungsmethode, je nach Thierspecies und nach Thätigkeitsphase der Leber erheblich von einander abweichend. Da ich nur Lebern mit grösserem oder geringerem Glykogengehalt und nur von einer sehr beschränkten Zahl von Species (Schaf, Hund, Kaninchen, Frosch) untersucht habe, so muss ich von einem Eingehen auf die beiden letzteren Punkte Abstand nehmen, was ich um so eher thun kann, als ja vorzügliche Arbeiten darüber von Barfurth und Afanassiew vorliegen.

Was den ersteren Punkt dagegen anbetrifft, so mag Folgendes hervorgehoben sein.

a) Härtung in absolutem Alkohol.

Die polygonal-rundlichen, sehr grossen Leberzellen (durchschnittlich maassen dieselben beim Schaf 500—700 $\square\mu$ im optischen Querschnitt) lassen nach Färbung mit Alauncarmin, Haematoxylin-Eosin oder am besten mit Säurefuchsin eine mehr hyaline innere und eine tingirbare äussere Zone unterscheiden, sodass das Lebergewebe besonders bei nicht scharfer Einstellung einem Gitter nicht unähnlich sieht. Mit Immersion betrachtet, löst sich die Randzone in feine, verschieden grosse Körnchen auf, die sich derart in das

Digitized by Google

Innere fortsetzen, dass sie in ihrer Gesammtheit ein an verschiedenen Stellen verschieden weitmaschiges Netz bilden. Ein aus continuirlichen Fäden bestehendes Netzwerk, wie man es nach Härtung in Osmiumsäure beobachtet und wie es von Langley beschrieben wurde, wird man nach Fixiren mit Alkohol kaum zu Gesicht bekommen.

Färbt man die Schnitte in verdünnter Lugol'scher Lösung und überträgt sie dann in Farrant'sches Gummi, dem man ebenfalls Jodjodkalium zugesetzt hat, so wird man bei starker Vergrösserung das Glykogen in der Regel als amorphe Masse die von dem Plasma freigelassenen Räume des Zellleibes einnehmen sehen. Man erhält den Eindruck, als gleiche die Leberzelle einem Schwamm, der das gelöste Glykogen in sich aufgesogen hat.

Nur zuweilen, wenn man sich sehr starker Vergrösserungen, am besten der homogenen Immersion, bedient, wird man eine schon von Kayser und Heidenhain gemachte Beobachtung bestätigen können. Man sieht nämlich in den einzelnen Zellen, in denen das Glykogen nicht sehr reichlich vorhanden ist, dasselbe in Form von Kugeln, von denen oft sehr feine, staubförmige Tröpfchen abgesprengt sind, auftreten. Je länger man nach dieser Form der Ablagerung sucht, um so mehr wird man die Ueberzeugung gewinnen, dass sie nicht ein Produkt des Zufalls ist, sondern die Regel darstellt. Man kann sich des Gedankens nicht erwehren, dass in allen den Fällen, in welchen dieser Typus nicht beobachtet wird, nur dem Umstande die Schuld zuzuschreiben ist, dass jenes Netz von Protoplasma sich allzu innig an das Glykogen anschmiegt, sodass die Conturen des letzteren nicht gesehen werden können. Bedient man sich statt der Lugol'schen Jodlösung nach dem Vorschlag Cl. Bernard's einer Auflösung von Jod in Eisessig zur Färbung des Glykogens, so wird man die Kugeln und Schollen häufiger bemerken, weil der Eisessig die eiweissreiche Zwischenschicht von Protoplasma durchsichtiger macht. Ferner kann man durch Auflösung kleiner Stückchen einer gehärteten Leber in alkoholischer Kalilauge die Schollen zur Darstellung bringen, wie Cl. Bernard[1]) das schon an embryonalen Geweben zu thun pflegte.

1) Cl. Bernard, Sur une nouvelle fonction du placenta.

Digitized by Google

Nie vermag man an diesen Glykogenschollen eine Structur, etwa concentrische Schichtung, Streifung oder Granulirung zu bemerken, sondern wird sie stets je nach dem Grade der Tinction mehr oder weniger diaphan und völlig homogen finden. Nie wird man ferner nach Alkoholhärtung diese Gebilde anderswo, wie innerhalb der Leberzellen antreffen. Die Grösse variirt von derjenigen grosser Kokkenarten bis zur Ausdehnung von 2, selbst 3 Blutkörperchen.

Dass es sich hierbei in der That um Glykogen handelt, geht daraus hervor, dass nach Digestion der Schnitte mit filtrirtem Speichel die fragl. Objekte verschwunden sind. Nur äusserst selten wird man auch jetzt noch bei enger Blende dieselben als zarte farblose Tröpfchen aufzufinden im Stande sein.

b) Härtung in wässerigen Flüssigkeiten.

Vom besonderen Interesse musste es sein, zu erfahren, wie sich das mikroskopische Bild der Leberzelle nach Härtung in solchen Mitteln ändern würde, die als glykogenabspaltend im Sinne Fränkel's anzusehen sind. Als Repräsentant dieser Mittel kann man die Trichloressigsäure ansehen. Ich bediente mich zum Zweck der Härtung einer 5%igen Lösung derselben, welche ich auf Leberstückchen von etwa $^1/_2$—$^3/_4$ cm Seitenlänge 1—3 Tage einwirken liess. Die Nachhärtung erfolgte in Alkohol, die Einbettung in Celloïdin. Es zeigte sich, dass die Härtung in Trichloressigsäure für histologische Zwecke nicht sehr geeignet ist. Das Gewebe wird oft so zähe, dass es unter dem Messer knirscht und sich nur schlecht in feinere Schnitte zerlegen lässt. Auch sind die Structurverhältnisse der Leber nicht so conservirt, dass das Auge des Histologen sie mit Befriedigung betrachtet. Nichtsdestoweniger sind die Resultate, welche diese Härtungsmethode liefert, für die vorliegende Frage lehrreich genug.

Zunächst muss es auffallen, dass so dargestellte Präparate die Tinction mit Carmin, Säurefuchsin oder Eosin viel ausgedehnter annehmen, als Schnitte, welche nur mit Alkohol in Berührung kamen. Nach der gitterartigen Anordnung des färbbaren Plasmas sucht man hier vergeblich, da die Leberzellen fast in ihrer ganzen Ausdehnung gleichmässig gefärbt und granulirt erscheinen. Dazu kommt, dass die Zellgrenzen undeutlich und verwischt sind, ähnlich wie sie von

Digitized by Google

Afanassiew[1]) bei Lebern von Hungerthieren oder nach Fütterung der Thiere mit Fibrin beobachtet wurden. Die einzelnen Zellen sind weit kleiner als nach Alkoholhärtung. Sie messen durchschnittlich 200—350 □ μ in der Flächenansicht, also kaum die Hälfte der in Alkohol gehärteten Zellen.

Durchmustert man aufmerksam die Schnitte bei hinreichender Vergrösserung, so kann man nicht selten, besonders in den interacinären Blutgefässen, hyaline äusserst zarte Kugeln liegen sehen, die man leicht für Blutkörperchen zu halten geneigt ist. Doch kann man sich davon überzeugen, dass man es nicht mit solchen zu thun hat, wenn man mit Eosin färbt, wobei die fragl. Gebilde nicht, wohl aber bekanntlich die rothen Blutkörperchen gefärbt werden. Auch muss die sehr verschiedene Grösse und Form auffallen, welche diesen Tropfen zukommt. Oft scheint eine Anzahl solcher Tropfen zu einem maulbeerartigen Gebilde oder zu einem länglichen, an mehreren Stellen buckelartig aufgetriebenen Conglomerat confluirt zu sein.

Färbt man mit verdünnter Lugol'scher Lösung oder Jodeisessig, so nehmen alle diese Gebilde die charakteristische rothbraune Farbe an, während die Blutkörperchen sich nur dunkelgelb färben. Jetzt erkennt man auch, dass nicht nur die grösseren Gefässe solche Gebilde einschliessen, sondern dass dieselben auch in und zwischen den Leberzellen, also in den intraacinären Capillaren gefunden werden können.

Neben diesen distincten Körnern sieht man auch noch fast alle Zellen sich mehr oder weniger intensiv braun färben, ohne dass man bestimmte Contouren des Substrates der braunen Farbe aufzufinden vermag.

Woraus bestehen diese Tropfen und woher stammen sie? Dass sie zum grossen Theil aus Glykogen bestehen, wird durch die charakteristische Jodfärbung wahrscheinlich gemacht und durch das Ausbleiben dieser braunen Färbung nach Digestion mit filtrirtem Speichel bewiesen.

Indessen, es lässt sich zeigen, dass die Körner noch einen zweiten Componenten, den ich nach Ehrlich's Vorgang als Träger-

1) Afanassiew, a. a. O.

Digitized by Google

substanz des Glykogens bezeichnen werde, in sich schliessen. Diese Trägersubstanz, die man an in Alkohol gehärteten Lebern, wie bereits erwähnt, wegen der ungünstigen Lagerung nur ganz ausnahmsweise zur Darstellung bringen kann, lässt sich nach Trichloressigsäurehärtung sehr gut demonstriren. Man verfährt zu dem Zweck am besten so, dass man sich aus einem Leberstücke viele Serienschnitte herstellt und an einem derselben nach einem Gefässquerschnitt sucht, der eine charakteristische, leicht wieder zu erkennende Form oder Lage besitzt. Hat man das Glück, gerade in diesem Gefässe die mit Jod gefärbten Gebilde zu finden, so überträgt man die übrigen Schnitte in filtrirten Speichel, um nach einigen Stunden mehrere derselben in Jod zu färben und zu untersuchen. Fast regelmässig wird man in dem wiedererkannten Gefässe sehr zarte, völlig diaphane Kugeln, welche die Jodfärbung nicht angenommen haben, antreffen. Man überzeugt sich leicht, dass dieselben weder mit Carmin, Eosin, Fuchsin, noch mit Bismarckbraun zu färben sind. Ich möchte sie deswegen nicht als völlig identisch erachten mit den Kugeln, welche Ehrlich in der Niere eines Diabetikers fand, da dieselben auf Jodzusatz sich gelb färbten.

Bei der Beschreibung der Ablagerung des Glykogens im Embryo werde ich noch ausführlicher auf diese Trägersubstanz zurückkommen, da die embryonalen Organe weit geeignetere Objekte für die Untersuchung derselben darstellen.

Erinnern wir uns an die Eingangs hervorgehobene Eigenschaft der Trichloressigsäure, die Gewebe stark schrumpfen zu machen, und vergegenwärtigen wir uns die aus dieser Eigenschaft deducirten nothwendigen Folgen, nämlich ein Zersprengen der das Glykogen umschliessenden Plasmaschicht, so wird uns das Vorkommen der Glykogenkugeln in den Capillaren und grösseren Gefässen nicht allzusehr befremden. Je eine Kugel stellt den nach Trichloressigsäurewirkung ausgepressten Glykogenbestand einer Zelle oder einen Theil desselben dar. Es wäre entschieden falsch, etwa anzunehmen, diese Gebilde seien durch die auf die Trichloressigsäurehärtung folgende Alkoholbehandlung bewirkte Niederschläge von Glykogen, welches vorher gelöst war. Denn einmal verbietet die Existenz der Trägersubstanz eine solche Annahme und zweitens

Digitized by Google

wird das Glykogen nie als diaphane Masse in Tropfenform, sondern als körniges, molekulares Gerinnsel vom Alkohol niedergeschlagen, wovon man sich leicht überzeugen kann, indem man Stückchen von Hollundermark mit Glykogenlösung durchtränkt und später mit Alkohol behandelt, um sie sodann in feine Schnitte zu zerlegen.

Da Fränkel der Trichloressigsäure die Wirkung zuschreibt, aus der Muttersubstanz des Glykogens dieses abzuspalten, so muss er zugeben, dass diese in den Gefässen liegenden Kugeln aus schon abgespaltenem Glykogen bestehen; denn sie sind ja ein Produkt der Säurewirkung. Da man an denselben nun alle jene physikalischen und, soweit das möglich, auch chemischen Eigenschaften wiederfinden kann, welche jener nach Alkoholhärtung in den Zellen eingeschlossenen Substanz zukommen, so gewinnt die Annahme, dass auch letztere schon fertiges Glykogen sei, sehr an Wahrscheinlichkeit.

Die Resultate nach Härtung in Sublimat, Chromaten, Picrinsäure und Osmiumsäure gleichen im Wesentlichen denen nach Trichloressigsäurehärtung; nur sind die Glykogenschollen in den Gefässen nach keinem dieser Mittel so zahlreich vorhanden, wie nach Trichloressigsäure. Am ehesten trifft man sie noch nach Härtung in Chrom- und Pikrinsäure, fast nie nach Anwendung von Sublimat. Nach letzterem Mittel sind ausserdem die Zellen auch bedeutend grösser und nähern sich in ihrem Aussehen und ihren Dimensionen den Zellen nach Alkoholhärtung. Osmiumsäure lässt besonders den Plasmaring, sowie das intracelluläre Plasmanetz deutlich hervortreten.

II. Organe von Embryonen.

Die Organe der Embryonen und niederen Thiere sind für das Studium der Glykogenablagerung in den Geweben weit besser geeignet, als die Leber erwachsener höherer Vertebraten, deren Zellen neben der Aufgabe Glykogen, oder deren Muttersubstanz aufzustapeln, noch andere Functionen zu verrichten haben, wodurch der Bau derselben ein viel complicirterer wird, als bei den glykogenführenden Zellen der Embryonen. Es kann aus diesem Grunde nicht auffallen, dass bei weitem die meisten Forscher, welche sich mit der Histo-

Digitized by Google

chemie des Glykogens befassten, sich mit Vorliebe diesem Objekte zugewendet haben.

Arbeiten über das Vorkommen des Glykogens beim Embryo wurden in grosser Anzahl geliefert. Ich nenne nur folgende Autoren: Cl. Bernard[1]), Rouget[2]), M. Donel[3]), Barfurth[4]) und Marchand[5]).

Indem ich bezüglich deren Resultate auf die Arbeit Barfurth's verweise, woselbst auf dieselben gebührende Rücksicht genommen wird, werde ich zunächst, ohne auf die Verschiedenheit des Vorkommens in den einzelnen Geweben näher einzugehen, dasjenige, was überhaupt von der Form, Consistenz und dem Aussehen des in dem Gewebe liegenden Glykogens bekannt ist, recapituliren. Dabei werde ich mich mit Uebergehung älterer Angaben darauf beschränken, die Ansichten der neueren Untersucher, soweit sie für die vorliegende Frage von Werth sind, kurz anzuführen.

Marchand sah in dem von ihm beschriebenen Falle am frischen Objekte schon ohne Jodfärbung „grosse, durchscheinende, helle, hyaline Kugeln oder Tropfen". Indem er dieselben dem Aussehen nach mit Fetttröpfchen vergleicht, fährt er fort: „Diese Kugeln lagen theils frei, theils waren sie in Zellen eingeschlossen, welche dadurch aufgetrieben und gequollen erschienen . . . . Nicht selten fanden sich auch mehrere solcher Tropfen zusammen vor, welche dann auch confluirten und unregelmässige Klumpen bildeten." Weiterhin heisst es dann: „bei Wasserzusatz sah man von dem Gewebe Ströme einer zähflüssigen, farblosen Substanz sich in die umgebende Flüssigkeit ergiessen und mit derselben vermischen, während sich die freien und in den Zellen eingeschlossenen hyalinen Kugeln allmählich

1) Cl. Bernard, De la matière glycogène considérée comme condition de développement de certains tissus chez le foetus avant l'apparition de la fonction glycogenique du foie.

2) Rouget, Journal de la physiologie, 1859.

3) M. Donel, Recherches sur la substance amyloïd de quelques tissus du foetus. Journal de la physiol., 1883.

4) Barfurth, a. a. O.

5) Marchand, Ueber eine Geschwulst aus quergestreiften Muskelfasern mit ungewöhnlichem Gehalte an Glykogen, nebst Bemerkungen über das Glykogen in einigen fötalen Geweben. Virchow's Arch. 1883.

Digitized by Google

auflösten." Mit Jod behandelt färbten sich die Kugeln braun, aber auch die Untersuchungsflüssigkeit nahm nach einiger Zeit eine röthlich-braune Farbe an, was Marchand dem Umstande zuschreibt, dass jene aus Glykogen bestehenden Kugeln sich auflösten.

Auch bei normalen embryonalen Muskeln sah er neben den Muskelfasern freie Glykogenkugeln, die zum Theil sicherlich aus dem Innern der Fasern stammten, da er beobachten konnte, wie einige derselben aus zerrissenen Fasern austraten. Er schreibt diesen Kugeln die Consistenz eines festen Colloïdkornes zu und will öfters radiäre Spalten an ihnen bemerkt haben. Nach Zusatz wässeriger Jodlösung seien sie erst gequollen, um sich dann nach Platzen einer Membran zu lösen. Ein Diffundiren der zähen Glykogenflüssigkeit durch die Muskelsubstanz, wie es von Ranvier[1]) beschrieben wurde, konnte Marchand niemals beobachten.

Er fasst sein Urtheil über die Art des Vorkommens des Glykogens im Gewebe in folgender Weise zusammen: „Aus dem beschriebenen Verhalten geht mit Sicherheit hervor, dass das Glykogen .... in weicher, flüssiger Form existirt. Die Form des Glykogens ist lediglich durch die umgebenden Theile bedingt." Dem fügt er sodann noch hinzu, dass das zähflüssige Glykogen zwar in der protoplasmatischen Flüssigkeit quelle, sich mit derselben aber nicht mische. Es gleiche in seinem Verhalten sehr dem Mucin der Becherzellen.

Alexander Schiele[2]) findet das Glykogen überall höchst wahrscheinlich von zähflüssiger Consistenz. Er sah Glykogenpartikelchen in der Flüssigkeit rollen, ohne dass dieselben sich auflösten. Barfurth[3]) spricht sich in dem einleitenden Theile seiner Abhandlung folgendermaassen aus: „Es (das Glykogen) findet sich sehr häufig in zähflüssigen Tropfen oder unregelmässigen, tropfenähnlichen Massen, die bei reichem Gehalt an Glykogen den ganzen Zellleib diffus durchdringen können. Sehr häufig findet man aber auch nur einen Theil der Zelle gewissermaassen von Glykogen durch-

1) Ranvier, Traité technique d'Histologie.

2) A. Schiele, Das Glykogen in normalen und pathol. Epithelien. Diss. Bern, 1880.

3) Barfurth, a. a. O.

Digitized by Google

tränkt, einen andern ganz frei davon." Weiterhin äussert er sich in ähnlicher Weise, indem er ausführt, das Glykogen müsse als kleisterähnlich gequollene Masse im Plasma eingeschlossen vorkommen und werde je nach der Lage durch die wasserentziehende Wirkung des Alkohols in Form von glänzenden Körnern, Schollen oder unregelmässig gestalteten Einlagerungen gefällt. Indem er sodann auf die Ansicht Ehrlich's, das Glykogen sei an eine Trägersubstanz gebunden, zu sprechen kommt, schliesst er sich derselben völlig an und entscheidet die Frage, ob der Träger aus Eiweiss oder einem Kohlenhydrat bestehe, mit Wahrscheinlichkeit zu Gunsten des ersteren. Wenn man die fragl. Objecte mit Jodglycerin färbe, so erhalte man zuerst nur eine gelbe und dann erst die braune Farbe, was so zu verstehen sei, dass sich die Eiweissfärbung eher als die Verbindung des Jods mit Glykogen vollziehe. Ueber die Löslichkeit des Glykogens resp. der Trägersubstanz erfahren wir nur, dass die Schollen, Körner oder Kugeln nach allen Härtungsmethoden erhalten blieben.

Ehrlich schreibt der Trägersubstanz je nach dem Orte, wo sie vorkommt, variable Löslichkeit zu. Afanassiew[1]), dessen Angaben sich nur auf die Leber beziehen, spricht sich nicht direct über die Consistenz resp. die physikalischen und chemischen Eigenschaften aus, welche dem Glykogen an seiner ursprünglichen Lagerstätte zukommen; doch macht er gelegentlich einige Bemerkungen, aus welchen man Rückschlüsse auf diese Frage thun kann. Er berichtet, dass Stücke glykogenreicher Leber, in Lugol'sche Lösung gelegt, einen schwarzbraunen Niederschlag um sich hervorgerufen hätten. „Wahrscheinlich fallen kleine Partikelchen des Lebergewebes ab und geben mit Jod die Reaction auf Glykogen."

Auch erwähnt er, dass das Glykogen mit alkoholischer Bismarckbraunlösung gefärbt werden könne.

Neumann[2]) schreibt: „Als Substrat der Färbung zeigt sich eine dem Protoplasma der Zelle angehörige Substanz, welche entweder nur einzelne Theile der Zellen einnimmt oder diffus über

1) Afanassiew, a. a. O.

2) Neumann, Die Jodreaction der Chorda- u. Knorpelzellen. Schultze's Arch. Bd. 14.

Digitized by Google

den ganzen Zellkörper verbreitet ist." Auch Neumann hält „die etwas glänzende Masse" von höchst wahrscheinlich zähflüssiger Consistenz und beschreibt, wie ein Tropfen derselben aus einer Enchondromzelle hervorgetreten sei.

Nach dieser Uebersicht mögen nunmehr meine eigenen Beobachtungen an embryonalen Organen folgen.

Was zunächst die Verbreitung des Glykogens im fötalen Organismus und seiner Adnexe anbelangt, so kann ich alle Angaben Barfurth's bestätigen. Ich fand es in den Deciduazellen der Meerschweinchenplacenta, den Epithelwucherungen des amniogenen Chorions beim Rindsembryo, in den Excrescenzen des Nabelstrangüberzuges, im ganzen Integument incl. den Klauen, ferner in den Epithelien des Respirations- und Intestinaltractus, der uropoetischen und Genitalorgane, der Tuba Eustachii, der Speicheldrüse und des Pankreas, ferner in den Knorpelzellen und in der Skelett- und Herzmuskulatur. Nie konnte ich es in der Nervensubstanz und in den Gefässen, nie ferner im Knochen und den serösen Häuten nachweisen.

Abweichend von der bisher scheinbar allgemein angenommenen Ansicht, dass auch das Bindegewebe bei den höheren Wirbelthieren frei von Glykogen sei, muss ich jedoch betonen, dass ich mich stets vom Gegentheil zu überzeugen Gelegenheit hatte. Sowohl im interstitiellem Bindegewebe der Lunge von 15—20 cm langen Rindsembryonen, als auch im Bindegewebe des sich entwickelnden Skelett- und Herzmuskels, sowie in jenen Theilen der bindegewebigen Hirnumhüllung, aus welcher sich späterhin die Deckknochen entwickeln, fand ich regelmässig Glykogen.

1. Glykogen in Epithelien.

Da das Glykogen in allen Epithelien fast in derselben Weise abgelagert ist, so mag es genügen einige Beispiele anzuführen. Als das bei Weitem geeignetste Object zum Studium muss die Epithelauskleidung des Rumen, Reticulum und Psalterium von Embryonen der Wiederkäuer, sowie das Epithel der Bronchialverzweigungen bezeichnet werden. Auch Quer- und Tangentialschnitte der Chorionzotten sind sehr instructiv.

Digitized by Google

Die Epithelzellen der drei ersten Mägen der Wiederkäuerembryonen sind in ihrem Aussehen, und das gilt in ähnlicher Weise auch für alle anderen glykogenführenden embryonalen Epithelien, den Fett- oder Chordazellen äusserst ähnlich. Sehr plasmaarm lassen sie nach Färbung in wässerigen Tinctionsmitteln ausser einer zarten Membran nur einen bläschenähnlichen Kern erkennen; von Protoplasma sieht man sehr oft weder an Schnitten gehärteter Präparate noch an frisch in physiologischer Kochsalzlösung zerzupften Objecten irgend etwas. Nur selten kann man in den Zellen der tieferen Schicht nach Carmin- oder Eosinfärbung reichlichere Massen eines granulirten rothgefärbten Plasmas wahrnehmen. Färbt man Schnitte von Organen, die in Alkohol, Sublimat, Chromaten, Pikrin- oder Trichloressigsäure gehärtet und dann zwecks der Celloidineinbettung in Alkohol entwässert wurden, mit Jodjodkaliumlösung, so kann man sich leicht von der Art der Glykogenablagerung überzeugen. In allen jenen Zellen, welche nach Färbung in Carmin den Charakter der Chordazellen darbieten, sieht man schwarz bis rothbraun gefärbte Tropfen von sehr variabler Grösse und Gestalt. Oft ist die Zelle durch einen einzigen Tropfen völlig ausgefüllt, oftmals liegen neben einem oder mehreren grösseren Tropfen eine grosse Anzahl feiner und feinster Kügelchen. Oft auch erkennt man nur einen feinkörnigen braunen Inhalt in den Epithelzellen. Darneben findet man, wenn auch nur selten, Zellen, welche eine diffuse Braunfärbung angenommen haben.

Nimmt man statt der Jodjodkaliumlösung Jodeisessig zur Färbung, so schrumpfen diese Kugeln nicht, wie man erwarten könnte, da der Eisessig das Glykogen fällt, sondern sie quellen etwas auf, sodass etwa vorhandene Risse, die gelegentlich in den Kugeln beobachtet werden, verschwinden. Das vorher oftmals unregelmässig gestaltete Gebilde strebt nach Eisessigzusatz Kugelgestalt anzunehmen.

Hat man sich erst über diese Art der Ablagerung orientirt, so wird man bei enger Blende das Glykogen auch ohne Jodfärbung bald als hyaline, schollige Masse, bald als Kugeln mit sehr zarten Contouren wieder aufzufinden vermögen. Diese Schollen sind mit alkoholischer Bismarckbraunlösung nur schwach, mit Carmin, Eosin,

Digitized by Google

Saffranin, Fuchsin und Haematoxylin gar nicht zu färben. Auch schwärzen sie sich nicht nach Imprägnation mit Silbernitrat am Sonnenlicht.

Um zu entscheiden, ob diese Schollen reines Glykogen oder Glykogen plus Trägersubstanz sind, habe ich Schnitte mit filtrirtem Speichel behandelt und nach verschieden langer Zeit in Jodlösung beobachtet. Sowohl an Schnitten der Lunge, des Blättermagens, wie auch von Chorionzotten konnte ich constatiren, dass selbst nach sehr langer Digestion mit Speichel viele nunmehr mit Jod gar nicht oder nur schwach gelb zu färbende Kugeln zurückblieben. Oftmals konnte ich, wenn die Saccharificirung des Glykogens noch keine vollkommene war, beobachten, dass das Centrum einer oder mehrerer Kugeln braun gefärbt wurde, während die Peripherie farblos blieb. An grösseren Schollen vermag man ausserdem bei schwacher Vergrösserung, wenn man einen Druck mittelst der Nadel auf das Deckgläschen ausübt, leicht zu beweisen, dass die fraglichen Gebilde zähflüssig sind und einen gewissen Grad von Elasticität besitzen, denn sie kehren nach Aufhören des Druckes in ihre ursprüngliche Form zurück.

Man könnte ja nun annehmen, die nicht färbbare Substanz nach Speichelbehandlung sei Achroodextrin, durch welche Annahme die Existenz einer Trägersubstanz in Frage gestellt würde, weil dieses Achroodextrin durch Speichel neben Maltose aus dem Glykogen entsteht. Die Annahme ist bei der Eigenschaft des Achroodextrin's, schlecht zu diffundiren, an Celloidinpräparaten nicht ohne Weiteres von der Hand zu weisen. Wohl aber wird sie hinfällig, wenn man uneingebettete Präparate auf diese Richtung hin untersucht und sich überzeugt, dass auch hier nach Speicheleinwirkung ein zartes, nicht färbbares Gebilde zurückbleibt, sofern man durch Alkohol für eine Schrumpfung der gequollenen Trägersubstanz Sorge trug.

Zerzupft man ein Stückchen einer embryonalen Lunge, Chorionzotte oder eines Darmes in verdünnter Lugol'sche Lösung, so sieht man neben einer Anzahl frei in der Flüssigkeit schwimmender brauner Tropfen die glykogenführenden Zellen meist diffus durch das Jod gebräunt. Oftmals aber kann man beobachten, wie aus

Digitized by Google

einer Epithelzelle ein Tropfen hervorquillt und, sobald er der nunmehr hohl oder doch viel durchsichtiger erscheinenden Zelle entschlüpft ist, unter allmählichem Blässerwerden stark quillt, bis die Contouren unsichtbar werden: der Tropfen scheint aufgelöst zu sein. Wenn man diesen Augenblick abwartet und nun Alkohol unter dem Deckgläschen zufliessen lässt, so kann man, falls der Flüssigkeitsstrom das Gesichtsfeld nicht zu sehr verändert, bemerken, dass der bereits dem Auge entschwundene Tropfen allmählich wieder deutlicher wird und schrumpft, um schliesslich eine dem ursprünglichen Gebilde nicht allzu unähnliche Gestalt und Grösse wieder zu gewinnen. Zusatz von Trichloressigsäure vermochte diese Restitution ebensowenig herbei zu führen, wie andere daraufhin untersuchte Flüssigkeiten; wohl aber konnte ich in derselben ein starkes Quellen oder Zerfliessen der Tropfen beobachten. In Glycerin, Farrant'scher Gummilösung und Eisessig findet ein so auffälliges Quellen nicht statt. In Farrant'scher Flüssigkeit habe ich Präparate mehrere Monate aufbewahrt, ohne dass ein Undeutlichwerden der Glykogentropfen zu bemerken gewesen wäre. Ich glaube annehmen zu müssen, dass überhaupt ein völliges Lösen der Tropfen in wässerigen Flüssigkeiten, wie es allgemein vorausgesetzt zu werden scheint, nicht stattfindet, sondern nur ein sehr starkes Quellen, welches verursacht, dass das Brechungsvermögen der Trägersubstanz der des umgebenden Mediums gleich wird, wodurch bei dem Fehlen irgend einer Farbendifferenz das Unsichtbarwerden veranlasst wird. Wie sollte man es sonst erklären, dass nicht nur in Zellen eingeschlossen, sondern auch frei im Lumen des Darmkanals, der Bronchien oder gar des Nierenbeckens, welch' letzteres doch beständig von Flüssigkeit durchspült wird, diese Kugeln nach jeder Art der Härtung, sofern nur eine Behandlung mit Alkohol nachfolgt, gefunden werden. Die Nachbehandlung mit Alkohol ist eben nöthig, um die zuvor gequollenen Massen wieder schrumpfen zu machen. Aus diesem Grunde vermag ich mich der Ansicht von Marchand ebensowenig anzuschliessen als derjenigen anderer Untersucher, welche die Löslichkeit dieser zum Theil aus Glykogen bestehenden Kugeln annehmen. Ich finde dagegen in meiner Anschauung eine Stütze in der Beobachtung

Digitized by Google

Schiele's[1]), welcher berichtet, dass frei in der Flüssigkeit schwimmendes Glykogen sich nicht löste.

Während Marchand auf der einen Stelle beschreibt, wie sich die Gebilde als Ströme zähflüssiger Masse mit dem Wasser mischten unter gleichzeitigem Auflösen der Kugeln, lässt er auf einer anderen ein zartes Häutchen zurückbleiben und an einer dritten Stelle spricht er davon, dass das Glykogen in der protoplasmatischen Flüssigkeit quelle, ohne sich aber damit zu vermischen. Vielleicht darf man unter jenen zarten Häutchen die zurückbleibende Trägersubstanz vermuthen, die oft in der That eine Membran vorzutäuschen vermag.

Wenn ferner Afanassiew von einem schwarzbraunen Niederschlage berichtet, der beim Einlegen von Stücken glykogenreicher Leber in Lugol'sche Lösung entstehe, so ist darunter vermuthlich nichts anderes zu verstehen, wie die unlösliche, herausgequollene Trägersubstanz, welche mit Jodglykogen imbibirt war.

Wenn man an einem Häkchen ein Stück eines zuvor mit einem Messer oberflächlich zerkratzten embryonalen Netzmagens in ein Probirröhrchen mit verdünnter Lugol'scher Lösung einhängt, so kann man beobachten, dass sich ein brauner Bodensatz bildet, der, mit der Pipette auf einen Objectträger gebracht, durch Alkohol zu Klumpen oder netzartigen Gerinnseln zusammenschrumpft. Das sind die ungelösten, confluirten Glykogengebilde.

Ehrlich steht nicht ganz auf dem hier angeführten Standpunkte, doch nähert er sich demselben sehr, indem er das Vorkommen einer in Wasser unlöslichen Modification des Glykogens annimmt und der Trägersubstanz je nach dem Ort ihres Vorkommens verschiedene Löslichkeit zuschreibt.

Was die topographische Vertheilung des Glykogens in den verschiedenen Epithelien anbetrifft, so ergeben sich einige, den jeweiligen Orten charakteristische Eigenthümlichkeiten in Farbe, Masse, Verbreitung u. s. w., die zu kennen für das Verständniss späterer Ausführung erforderlich ist. Abgesehen davon haben aber einige Beobachtungen auch ein anderes, mit der vorliegenden Frage nicht verknüpftes Interesse.

1) Vgl. S. 444.

Digitized by Google

Wenn man Schnitte von einem Vormagen eines Wiederkäuerembryos, von der Schleimhaut der Nasen- oder Mundhöhle, vom äusseren Integumente oder auch von den Epithelwucherungen des amniogenen Chorions, welche senkrecht zur Fläche geschnitten sind, in Jodfarrant untersucht, so kann man, falls der Embryo nicht allzu jung war, fast an jedem Schnitte einen Unterschied in dem Aussehen des Glykogens in den tieferen und oberflächlicheren Lagen constatiren. Während dasselbe in den tieferen Zellschichten meist in grossen Tropfen liegt und nach Jodfärbung fast schwarze Farbe annimmt, sieht man die oberflächlicheren Zellen in der Regel mit vielen kleinen Tröpfchen angefüllt, welche einen rothbraunen, gebrannter Sienna ähnlichen Farbenton annehmen. In der tieferen Schicht sieht man neben den Zellen mit grossem, tropfenförmigem Inhalt wohl auch solche, in denen die braungefärbte Substanz sich rings der Zellenwandung anschmiegt, den Hohlraum gleichsam auspolsternd, eine Erscheinung, die in oberflächlichen Zelllagen zur Ausnahme gehört. Von diesem Verhalten überzeugt man sich am leichtesten an Schnitten von Klauen und Nasenschleimhaut.

Färbt man die Schnitte anstatt in Jod, in Hämatoxylin oder Carmin, so kann man unschwer auch an den Zellen selbst ein je nach der Schicht, in welcher sie liegen, verschiedenes Verhalten beobachten. Die allertiefste Schicht, welche, wie Controlpräparate mit Jodfärbung lehren, kein oder nur wenig Glykogen enthält, ist plasmareich und trägt den Charakter des Rete Malpighi. Darauf folgen, wie beim äusseren Integument Zellen, welche ärmer an Plasma sind und mehr gedunsen und kugelig aussehen. Je mehr wir uns bei dieser Prüfung der Oberfläche nähern, um so gedunsener, kugeliger und plasmaärmer werden die Zellen, um an der Oberfläche selbst nur noch Zellfragmente, geöffnete Hohlräume, darzustellen. Auch der Kern zeigt, je näher die Zelle, welcher er angehört, der Oberfläche liegt, um so mehr die Zeichen der beeinträchtigten Lebensfähigkeit. Während die Kerne der tieferen Schicht sich gut färben und chromatinreich sind, findet man diejenigen, welche an der Oberfläche liegen, sowohl ärmer an Chromatin, als auch in ihrer Form verändert, entweder gequollen oder geschrumpft. Anders ist das Verhalten bei den meist einschichtigen Cylinder-

Digitized by Google

epithelien der Niere, Lunge und des Darmes. Hier hat es mir den Eindruck gemacht, als würde das Glykogen mit Erhaltung des Epithels, wie bei den Becherzellen das Mucin, allmählich eliminirt. Man sieht nämlich häufig neben den Zellen, welche völlig frei von Glykogen sind, auch solche, welche das Glykogen nur an der Basis unterhalb des Kernes und wiederum andere, welche es nur an der dem Lumen zugekehrten Seite, also oberhalb des Kernes einschliessen. Im Lumen selbst aber findet man sowohl in der Lunge, wie im Darm und den Sammelröhren resp. Becken der Niere stets reichliche Anhäufung von Glykogentropfen, die meist nicht von Zellen eingeschlossen sind. Gerade diese Kugeln sind ein vorzügliches Object für die Demonstration der Trägersubstanz.

Bekanntlich fanden schon Cl. Bernard[1]) und Rouget[2]), dass in der Niere nur die Sammelröhren und das Nierenbecken glykogenhaltige Zellen besitzen, während das eigentliche secernirende Parenchym frei davon ist. Dieses Verhalten wurde später von allen Beobachtern (Ehrlich, Barfurth, Cramer, Paschutin) bestätigt. Auch ich habe mich überzeugt, dass bei Rinds-, Kaninchen- und Meerschweinchenembryonen der verschiedensten Entwicklungsstufen diese Beobachtung gemacht werden kann.

Während Cl. Bernard sich mit dieser Beobachtung dadurch abfindet, dass er sich darauf beruft, dass auch bei anderen Drüsen nur die Ausführungsgänge, nie aber das Parenchym Glykogen führen, gibt Barfurth eine wirkliche Erklärung dieser Erscheinung. Er sagt, es werde in den eigentlichen Drüsenzellen zwar auch Glykogen gebildet, dasselbe könne aber deswegen nicht zur Ablagerung kommen, weil es bei der Thätigkeit der Drüsen verwendet werde. Die Ausführungsgänge dagegen, welche sich an den Secretionsvorgängen in den Drüsen nur passiv betheiligten, liessen eine Anhäufung des gebildeten Glykogens zustande kommen.

Ohne diese gewiss sehr einleuchtende Erklärung von der Hand weisen zu wollen, möchte ich an dieser Stelle noch einer anderen Möglichkeit, die auffallende Anordnung des Glykogens in der Niere zu erklären, Erwähnung thun. Ausgehend von der Beobachtung,

1) Cl. Bernard, De la matière glycogène etc.
2) Rouget, a. a. O.

Digitized by Google

dass es sowohl bei den Darmdrüsen, wie bei der Parotis (über das Pankreas besitze ich in diesem Punkte keine Erfahrung) ein Indifferenzstadium gibt, in dem von einer Sonderung in Ausführungsgang resp. Darmepithel und Drüse nicht geredet werden kann, und dass in diesem Stadium sämmtliche Epithelzellen der Drüsenanlage Glykogen führen, während bei der Niere auch in der frühesten [1]) Anlage schon das Drüsenparenchym frei von Glykogen ist, vermuthete ich, dass die Glykogenvertheilung in der Niere eine Consequenz der Entwicklung der letzteren sein könne.

Bekanntlich ist die Entwicklung der Niere noch Controverse. Nach der älteren, auch jetzt noch von vielen Embryologen festgehaltenen Anschauung soll die gesammte Niere sich aus einer Ausstülpung des Urnierenganges einheitlich durch Sprossung entwickeln. Neuere Forscher (Braun, Führbringer, Balfour, Sedgwick) neigen indess der Auffassung zu, dass sich die Niere aus zwei, genetisch verschiedenen Componenten aufbaue, einmal aus jener Ausstülpung des Urnierenganges und zweitens aus einer Wucherung des Peritonealepithels (Braun bei Reptilien). Da aber, wie wir wissen, die serösen Häute, also auch das Peritonaeum, stets glykogenfrei sind, so dürfte die neuere Ansicht über die Genese der Niere an der Vertheilung des Glykogens in derselben eine Stütze gefunden haben.

2. Glykogen in Abkömmlingen des Mesoderms.

Betreffs der Glykogenvertheilung in den Knorpelzellen habe ich dem bereits durch frühere Untersucher Bekanntgegebenen nichts hinzuzufügen.

Wohl aber bin ich über das Vorkommen von Glykogen in den embryonalen Muskeln etwas anderer Ansicht. Fast alle Forscher verlegen das Glykogen fast ausschliesslich in die Muskelsubstanz

1) Ich habe Rindsembryonen aus einem Stadium untersucht, in dem noch Reste der Urniere vorhanden und die Malpighischen Körperchen kaum als solche zu erkennen waren, und doch habe ich die letzteren, sowie das, was schon an Parenchym vorhanden war, stets frei von Glykogen gefunden. Von einer Differenzirung der Abführwege vom Parenchym im Sinne der Entwickelung der Darmdrüsen kann also bei der Niere keine Rede sein. Auch dürfte um so frühe Zeit die Function der noch unausgebildeten Niere kaum hinreichen, um hier die Erklärung Barfurth's in Anwendung treten zu lassen.

Digitized by Google

und lassen das interstitielle Bindegewebe frei davon sein. Sogar Barfurth, der doch von den Gastropoden her gewohnt war, die Hauptmasse des Glykogens zwischen den Muskelfasern und nicht in denselben zu finden, bezeichnet es als einen „eigenthümlichen" Befund, als er einmal in der Herzspitze eines Kaninchenfötus etwas Aehnliches beobachtet und sagt: „es findet sich also hier vorübergehend ein Sachverhältnis, was bei den Gastropoden dauernd ist." Ich vermag nicht anzugeben, welchem Umstande es zuzuschreiben ist, dass ich diesen Befund, den Barfurth als Ausnahme anführt, stets als Regel fand, mochte ich in Alkohol, Chromaten, Pikrinsäure oder Sublimat fixirt haben. Etwa anzunehmen, Barfurth habe sich täuschen lassen, ist bei den trefflichen Beobachtungen, die wir demselben verdanken und bei der Deutlichkeit, mit welcher sich mir das zwischen den Muskelfasern liegende Glykogen förmlich aufdrängte, völlig ausgeschlossen. Man wird also annehmen müssen, dass bei der Anordnung des Glykogens im Muskel gewisse, noch unbekannte Factoren, etwa das Alter, der Ernährungszustand und die Species der Embryonen von Bedeutung sind.

Auch Marchand berichtet, dass er Glykogenkugeln ausserhalb der Fasern gesehen habe, die von einer Membran eingeschlossen gewesen seien. Doch glaubt er selbst, dass dieselben aus dem Innern zerrissener Fasern stammten. Im Uebrigen stimmt das, was ich an den Muskelfasern selbst beobachtete, gut mit Marchand's Angaben. Nur sehr selten vermochte ich an gehärteten Objecten Fasern aufzufinden, die das Glykogen, wie Cl. Bernard zuerst berichtete, im Zustande der Infiltration besitzen. Die grösste Mehrzahl der Fasern präsentirte sich als eine ziemlich dünnwandige Röhre von quergestreifter Substanz, die im Innern ausser einer meist zickzackförmig geschlängelten fibrillären Masse das Glykogen in Tropfen-, Körner- oder Cylinderform einschloss. Oftmals war auch das Glykogen sehr auffällig in Form von quer verlaufenden Septen angeordnet, sodass die Faser einer Leiter nicht unähnlich war. Die Beobachtung Marchand's, dass die Tropfen aus dem Innern der Fasern austreten, ist an frischen, in Lugol'scher Lösung zerzupften Muskeln leicht zu wiederholen. Man könnte deshalb geneigt sein, auch die in dem interstitiellen Bindegewebe gehärteter Muskeln

Digitized by Google

liegenden Glykogentropfen für Kunstproducte zu halten, dadurch entstanden, dass das Glykogen, vor Nachhärtung in Alkohol aus den Fasern ausgetreten und später in den Interstitien durch Alkohol zu Kugelform coagulirt sei. Diese Auffassung muss ich indessen aus drei Gründen als unzutreffend zurückweisen. Denn man kann beobachten, dass viele dieser Glykogentropfen, gerade wie Barfurth es bei den Gastropoden als Regel fand, in den Zellen des Bindegewebes eingeschlossen sind, während sehr viele andere ohne Zweifel frei in den Lücken des Gewebes liegen. Aber auch von diesen ist es durch die beiden folgenden Gründe höchst wahrscheinlich, dass sie nicht aus den Muskelfasern stammen. Sie werden nämlich nicht nur nach Härtung der Muskeln in wässerigen Härtungsflüssigkeiten, sondern auch dann gefunden, wenn die Stücke völlig lebensfrisch in absoluten Alkohol gelegt wurden. Der Alkohol aber kann, da er das Glykogen durch seine fällende Wirkung an dem Orte fixirt, wo es ursprünglich vorhanden ist, eine Verschleppung dieser Kugeln, etwa ein Auspressen aus einem zuvor eingenommenen Hohlraum, wie ich es bei der Leber nach Härtung in Trichloressigsäure beschrieben habe, unmöglich bewirken. Andererseits ist die Auffassung, die Tropfen seien gefälltes, vorher etwa im Gewebssafte gelöst gewesenes Glykogen, durch die bereits auf Seite 441 u. 442 dargelegten Gründe sehr unwahrscheinlich. Man wird sich deshalb zu der Annahme verstehen müssen, dass diese Kugeln normaler Weise als freie Tropfen in den Gewebsspalten präexistiren.

Im interstitiellen Bindegewebe der Lunge fand ich das Glykogen nur in Zellen eingeschlossen. Das Gleiche gilt von der bindegewebigen Anlage der Deckknochen des Schädels bei Meerschweinchenembryonen.

In der Sclera und Cornea von Rindsföten sah ich viele äusserst feine, braune Kügelchen zwischen die Bindegewebslamellen eingestreut, dieselben stellenweise auseinander drängend. Ich halte dieselben für Glykogen, obwohl ich nicht versucht habe, diese Tröpfchen auf ihr Verhalten dem Speichel gegenüber zu prüfen.

Als eigenthümliche Beobachtung mag noch angeführt sein, dass ich bei zwei Meerschweinchenembryonen von etwa 5—6 cm Länge, die in Müller'scher Flüssigkeit gehärtet waren, in dem lockeren

Digitized by Google

Bindegewebe der Radix mesenterii nach Jodfärbung eine braune, äusserst zierliche Netzzeichnung beobachtet habe, die sich bei stärkerer Vergrösserung als aus hintereinander liegenden Kugeln von Glykogen bestehend erwies. Ich glaube, dass es sich dabei wohl um verschlepptes, nachträglich beim Uebertragen in Alkohol coagulirtes Glykogen in Lymphbahnen gehandelt haben wird.

Ferner mag an diesem Orte erwähnt werden, dass ich zufällig an einer mit Leberegeln (Distomum hepaticum und lanceolatum) durchsetzten Schafleber auch in diesen Entozoen reichliche Glykogenablagerungen constatiren konnte. Während die Epithelzellen dieser Thiere völlig frei von Glykogen waren, fand ich grosse Mengen dieser Substanz in den Bindegewebszellen besonders der Uterinwindungen, die ohne Jodfärbung Fettzellen zum Verwechseln ähnlich sahen.

Ueberblicken wir nun am Ende der mikroskopischen Untersuchungen noch einmal die Resultate derselben, so dürfen wir uns zur Aufstellung folgender Thesen für berechtigt erachten:

1. Das Glykogen ist im erwachsenen wie embryonalen Organismus an eine Trägersubstanz, wie das Hämoglobin an das Blutkörperchenstroma gebunden.

2. Beide Substanzen, das Glykogen sammt der Trägersubstanz sind normaler Weise in den Hohlräumen des Protoplasmas eingeschlossen. Nur beim Fötus kommen Gebilde vor, welche durch Desquamation der glykogenführenden Zellen oder nach dem Typus der Schleimsecretion der Becherzellen frei werden.

3. Eine Membran oder eine selbständige Form kommt der Trägersubstanz nicht zu, sondern sie passt sich dem disponiblen Raum an. Kommt sie, wie beim Fötus, frei vor, so nimmt sie, wie alle Flüssigkeiten, die sich mit dem Medium, in dem sie sich befinden, nicht mischen, Kugelgestalt an.

4. Die Trägersubstanz wird durch Alkohol coagulirt und quillt in wässerigen Flüssigkeiten, ohne sich darin zu lösen. Trichloressigsäure coagulirt sie nicht; deswegen kann die Trägersubstanz nicht aus gewöhnlichem Eiweiss bestehen.

Auf Grund dieser mit einigen älteren Untersuchungen in vieler Hinsicht wohl in Einklang zu bringenden Resultate können wir er-

Digitized by Google

klären, weswegen Leber oder durch Zerreiben in Alkohol hergestelltes Leberpulver in Fränkel's Versuchen so wenig Glykogen an kaltes Wasser abgab. Ich brauche nur auf die eingangs erörterten, rein physikalischen Schwierigkeiten, die der Lösung des Glykogens entgegenstehen, hinzudeuten; sie werden das Rechte treffen. Dazu kommt als zweiter Grund der Umstand, dass das Glykogen an die unlösliche Trägersubstanz gebunden, von derselben mechanisch absorbirt ist. Die Absorption kann, ohne dass man irgend welche chemischen Affinitäten zu ihrer Erklärung vorauszusetzen braucht, eine sehr innige sein, wie folgende Analoga erörtern mögen:

Trotzdem die Thierkohle für organische Farbstoffe keine chemische Affinität besitzt und besitzen kann, so ist doch jedem bekannt, wie vorzüglich dieselbe zur Beseitigung gelöster Farbstoffe aus Lösungen anderer Substanzen geeignet ist. Ferner ist es eine schon längst bekannte Erscheinung, dass Gase so innig von Glas oder blanken Metallflächen festgehalten werden, dass es selbst im Vacuum einer geraumen Zeit bedarf, bis dieselben frei gelassen werden. Ausserdem hat Krysinsky[1]) gezeigt, dass dicke Lagen von Filtrirpapier aus einer Salzlösung so viel gelöste Substanz mechanisch absorbiren können, dass reines Wasser abtropft, und die absorbirte Substanz mit Wasser nicht so leicht ausgewaschen werden kann. Auch eine von O. Nasse[2]) gefundene Erscheinung ist sehr geeignet, hier angeführt zu werden. Dieser Forscher fand, wenn er eine Glykogenlösung mit Oel schüttelte, so dass eine Rahmschicht aus Oeltropfen sich bildete, dass diese Rahmschicht 12,8% Glykogen, die darunterstehende opalescirende Lösung aber nur 2,9% Glykogen enthielt. Die Fetttropfen hatten also das gelöste Glykogen auf ihrer Oberfläche sehr stark concentrirt gemacht.

Wenn nun die Trägersubstanz unlöslich ist, und das Glykogen von derselben absorbirt wird, so kann auch das letztere nicht in Lösung gehen. Setzt man aber Agentien zu, die in irgend einer nicht näher zu definirenden Weise alterirend auf die Trägersubstanz

1) Krysinsky, Sitzungsber. d. Jen. Gesellsch. f. Med. u. Naturwissensch. f. d. Jahr 1884.

2) O. Nasse, Ueber Verbindungen des Glykogens etc. Pflüger's Archiv, Bd. 37, 1885.

Digitized by Google

einwirken, so wird das Glykogen frei gegeben, das Extract wird, wenn ich mich des einen anologen Vorgang beim Blute bezeichnenden Ausdruckes bedienen darf, lackfarben.

Wenn Fränkel glaubt, die Leber gebe nur Glykogen ab, wenn irgend ein die hypothetische Verbindung spaltendes Agens auf dieselbe einwirke, so befindet er sich mit dieser Annahme in einem Irrthum, dem er sicher entgangen wäre, wenn er seine diesbezüglichen Versuchsanordnungen mehr variirt oder sich in der einschlägigen Literatur genau orientirt hätte.

Schon die fast von jedem mit histochemischen Arbeiten über Glykogen beschäftigten Forscher hervorgehobene Thatsache, dass Schnitte von in Alkohol gehärteten Organen ihr Glykogen in Lösung gehen lassen, wenn sie zu lange in physiologischer Chlornatriumlösung oder verdünntem Glycerin belassen werden, hätte Fränkel auf seinen Irrthum aufmerksam machen können.[1]) Er müsste denn auch den Alkohol, oder die physiologische Kochsalzlösung sowie das verdünnte Glycerin zu den glykogenabspaltenden Körpern zählen.

Schon im Jahre 1873 hat Plosz[2]) erwähnt, dass man durch Auspressen gefrorener Leber ein Plasma erhalten könne, das stark glykogenhaltig sei. Ebenso gelang es ihm beim Durchspülen der Leber von der Vena portarum und den Gallengängen aus das Glykogen aus der Leber auszuwaschen. Desgleichen finde ich von Külz und Bornträger[3]) erwähnt, dass schon Gorup-Besanez und Chittenden, der erstere aus Menschenleber, der letztere aus

---

1) Wenn Fränkel sagt, das Glykogen löse sich aus der zerkleinerten oder zu feinem Pulver zerriebenen Leber deshalb im Wasser nicht, weil es erst durch die Darstellungsmethoden abgespalten werde, so folgere ich daraus, dass auch jene Verbindung, aus der es abgespalten werden soll, in kaltem Wasser unlöslich ist. Denn was sollte sie, Löslichkeit vorausgesetzt, ausser dem von mir betonten, rein physikalischen Hinderniss abhalten, bei so grosser Oberfläche, wie sie z. B. das Leberpulver dem Wasser darbietet, in Lösung zu gehen und später im Filtrat nach Fällung des Eiweisses mit dem Brücke'schen Reagens Glykogen zu liefern.

2) Plosz, a. a. O.

3) Külz und Bornträger, Ueber die elementare Zusammensetzung des Glykogens. Pflüger's Arch. Bd. 24 S. 19.

Digitized by Google

dem grossen Mittelmuskel von Pecten irradians Glykogen durch Extraction mit kaltem Wasser darstellten.

In dem folgenden Kapitel werde ich zu zeigen versuchen, dass es entgegen den Angaben Fränkel's sehr wohl möglich ist, aus der Leber allein durch kaltes Wasser einen erheblichen Procentsatz des überhaupt darin enthaltenen Glykogens zu extrahiren. Gleichzeitig habe ich einige ähnliche Versuche mit den Organen von Rindsembryonen angestellt.

Extrahirbarkeit des Glykogens aus den glykogenhaltigen Geweben.

A. Embryonale Organe.

Bei der Lösung der Frage, ob embryonale Organe ihr Glykogen an kaltes Wasser oder physiologische Chlornatriumlösung abgeben, war es für mich von Wichtigkeit, zuvor mich darüber zu informiren, ob bei embryonalen Organen das Glykogen ebenso labil ist, wie bei der erwachsenen Leber, oder ob es der Saccharificirung grösseren Widerstand entgegensetzt. Denn es wäre ja wohl möglich, dass das Glykogen, welches sich etwa in der Extractionsflüssigkeit gelöst hatte, durch ebenfalls in Lösung gegangenes diastatisches Ferment dem Nachweise entzogen werde.

Ich zerhackte und zerrieb, um in dieser Angelegenheit wenigstens einen Anhaltspunkt zu haben, einen Rindsembryo von 21 cm Länge und einem Gewicht von 370 g zu einem feinen Fleischbrei, der selbst bei aufmerksamer Betrachtung gröbere makroskopisch erkennbare Gewebselemente kaum noch enthielt. Diesen theilte ich in 4 Portionen. Den ersten Theil verarbeitete ich sofort, den zweiten am folgenden Tage, den dritten am zweitfolgenden Tage und den letzten am fünften Tage. Die zweite, dritte und vierte Portion standen bis zu ihrer Verarbeitung in einem durchschnittlich 7 bis 10° C. warmen Raume. Bei dem Verarbeiten verfuhr ich so, dass ich den Brei in einer Porzellanschale mit jedesmal erneuertem schwach angesäuertem Wasser so oft kochte, bis das Filtrat keine Jodreaction mehr gab. Dazu war 10—12 maliges Abkochen genügend. Die vereinigten etwa 1—1½ l betragenden Filtrate wurden bis 100 ccm auf dem Wasserbade eingeengt und, da sich beim Einengen meist abermals Eiweisskörper abschieden, filtrirt.

Digitized by Google

Nachdem das Filter gut ausgewaschen war, wurde das Filtrat ohne vorherige Ausfällung etwaiger noch in Lösung befindlicher stickstoffhaltiger Substanzen durch die doppelte Menge absoluten Alkohols gefällt, der wolkige, schwach gelbliche Niederschlag abfiltrirt, mit 60%igem und dann mit absolutem Alkohol und Aether gewaschen, um sodann auf dem gewogenen Filter zuerst im Exsiccator und dann bei 110° im Luftbade getrocknet zu werden. Der zur Fällung benutzte Alkohol wurde zur Trockene verdampft und auf Zucker untersucht. Die Resultate dieses Versuches sind in folgender Tabelle zusammengestellt.

Tabelle 1.

No.	Gewicht der Portion in g	Zuckergehalt des zur Fällung benutzten Alkohols	Gehalt an Glykogen in		Zeit vom Tode bis zum Beginn der Verarbeitung	Bemerkungen
			g	%		
I	67,5	0	0,8295	1,230	einige Stunden	—
II	91,0	0	1,0830	1,190	20 Stunden	—
III	86,0	geringe Spuren	1,0780	1,250	45 „	—
IV	103,0	0,5—0,6 (polarisirt)	0,8505	0,826	93 „	gering. Fäulnissgeruch

Man sieht aus dieser Versuchsreihe, dass innerhalb 45 Stunden kein Glykogenschwund eingetreten ist, dass aber sofort eine merkliche Abnahme des Glykogens und eine Zunahme des Zuckers stattfindet, sobald Fäulniss eintritt.

Ich wurde durch dieses Resultat nicht sehr überrascht, da doch durch die Versuche von Langendorf[1]) bekannt ist, dass das diastatische Ferment beim Rindsembryo erst in Spuren auftritt, wenn dieser eine Länge von mindestens 25 cm erlangt hat, während es sich bei Kaninchen gar erst nach der Geburt bildet. Ferner berichtet Marchand[2]), dass er bei einem menschlichen Embryo sogar noch 14 Tage nach dem Tode ebenso gute Glykogenreaction erhielt, als bei einem anderen frischen Embryo. Ungeachtet dieser Erfahrung habe ich in nachfolgenden Versuchen doch fast stets Sorge dafür getragen, die Saccharificirung entweder durch relativ

1) O. Langendorf, Ueber die Entstehung der Verdauungsfermente beim Embryo. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1879, S. 102.

2) Marchand, a. a. O.

Digitized by Google

niedere Temperaturen oder dadurch zu verhindern, dass ich Embryonen wählte, die jene von Langendorf gefundene Grenze nicht überschritten (nur einmal betrug die Länge 27 cm). Allein auch bei Anwendung dieser Cautelen kam es oft vor, dass geringere oder deutlichere Spuren von Zucker nachzuweisen waren, die sich wohl erst beim Verarbeiten im geheizten Raume mögen gebildet haben.

Da mir lediglich darum zu thun war, zu untersuchen, mit welchen Flüssigkeiten das Glykogen aus den Organen zu extrahiren sei, so beschränkte ich mich in der Regel auf den qualitativen Nachweis des Glykogens vermittelst Jodjodkaliumlösung, zu der ich aus einer Pipette das zuvor bis zur sauren Reaction mit Essigsäure versetzte zu untersuchende Filtrat einfliessen liess. Man kann auf diese Weise eine hohe Empfindlichkeit der Reaction erreichen. In allen Fällen aber überzeugte ich mich, ob die braunrothe Farbe beim Erwärmen schwand und beim Erkalten wiederkehrte. Wenn ich auch nicht zu behaupten wage, jene hohe Empfindlichkeit im qualitativen Glykogennachweis erreicht zu haben, die Goldstein[1]) angibt, so überzeugte ich mich doch an reinen Glykogenlösungen von bekanntem Gehalt, dass die Methode bei einem Verhältniss von 1:2000 noch mit Sicherheit zu verwerthen ist[2]).

---

1) Goldstein, Beiträge zur Lehre von der Glykogenbildung.

2) Bei dieser Gelegenheit sei mir gestattet, auf ein Vorkommniss hinzuweisen, das wohl geeignet ist, den Untersuchenden bei einem derartigen Glykogennachweis irre zu führen. Es fiel mir nämlich auf, dass ich manchmal in der zu prüfende Lösung nach Zusatz ganz geringer Jodmengen eine deutlich blaue und erst nach Zufügen von mehr Jod eine rothbraune Färbung erhielt. Wurde die bis zum Eintritt der rothbraunen Farbe mit Jod versetzte Lösung erwärmt, so verschwand die braune Färbung bei etwa 50° und die blaue kam um so deutlicher hervor, um ebenfalls beim stärkeren Erwärmen, etwa bei 80°, zu verschwinden. Beim Erkalten erschienen die Farben in der umgekehrten Reihenfolge, wie sie verschwunden waren, wieder. Ich hatte mich bereits der Hoffnung hingegeben, ein Glykogen gefunden zu haben, das sich genau wie Amylum verhielte und wurde in dieser Ansicht noch bestärkt, da bereits Jaffe (Virchow's Arch. Bd. 36) berichtet, aus dem Gehirn eines Diabetikers sowie eines an anderer Krankheit verstorbenen Menschen ein Kohlenhydrat dargestellt zu haben, das auf Jodzusatz eine blaue Färbung gab. Nachdem ich mich lange vergeblich bemüht, diesen blaufärbbaren Körper in Substanz darzustellen, kam mir der Gedanke, er möchte eine Verunreinigung der heiss filtrirten Lösungen aus dem Filtrirpapier sein.

Digitized by Google

1. Zotten des amniogenen Chorions vom Rinde.

Versuch 2. 14./11. Die Zotten werden mit Scheere und Pincette sorgfältig von den Eihäuten abpräparirt und mit reinem Quarzsand in einer Reibschale zerrieben. Das zerriebene Gemisch wird in mehrere Theile getheilt. Ein Theil wird in kaltes Wasser, ein anderer in kalte 0,5%ige Essigsäure, ein dritter in conc. Natriumcarbonatlösung, ein vierter in 5%ige Trichloressigsäure gethan und 24 Stunden darin belassen. Nach Ablauf dieser Frist werden alle Theile filtrirt (Portion 3 filtrirt ziemlich schwer) und aus den drei ersten durch Kochen in schwach saurer Lösung die geringen Mengen Eiweiss entfernt. Alle Filtrate geben mit Jod geprüft Glykogenreaction. Ein 5. Theil wird mit zweimal gewechseltem absolutem Alkohol und darauf mit Aether behandelt. Am 2. Tage wurde das trockene Pulver 5 Stunden lang in Wasser bei Zimmertemperatur extrahirt. Die Flüssigkeit ergab nach Entfernung der Eiweisskörper deutliche Glykogenreaction.

Versuch 3. 14./12. Chorionzotten werden auf gleiche Weise wie im vorigen Versuche zerrieben und in 4 Theile getheilt. Ein Theil wird mit Wasser, ein zweiter mit 0,5%iger Essigsäure, ein dritter mit conc. Sodalösung verrieben und der vierte mittelst Alkohol zu einem Pulver verarbeitet. Die Filtrate der 3 ersten Portionen sind stark glykogenhaltig, desgleichen das Wasserextract des mit Alkohol hergestellten Pulvers. Der Rückstand des ersten Theiles, sowie das ausgelaugte Pulver der vierten Portion werden so lange mit kaltem Wasser erschöpft, als noch Glykogen im Filtrate nachzuweisen ist, um dann mit Zusatz einiger Tropfen Natronlauge zerkocht zu werden. Nach Neutralisation werden die Eiweisskörper mit Chlorwasserstoffsäure und Jodquecksilberkalium ausgefällt und das Filtrat durch Zusatz von Alkohol auf Glykogen geprüft. Portion 1 bleibt klar, Portion 4 gibt eine geringe Fällung, die abfiltrirt wird und, mit Jod geprüft, sich als Glykogen erweist. Während also die genuinen Chorion-Zotten durch Auslaugen mit kaltem Wasser zu erschöpfen sind, ist aus den durch Alkohol coagulirten Chorionzotten das Glykogen durch blosses Digeriren in Wasser nicht vollständig zu entfernen.

Versuch 1. 4./11. Die zerriebenen Zotten werden theils mit 0,6%iger Chlornatriumlösung, theils mit Alkohol-Aether behandelt. Das Extract mit physiologischer Chlornatriumlösung enthält nach Coagulation der Eiweisskörper viel Glykogen, desgleichen die Auslaugung des Pulvers mit kaltem Wasser.

Ich kochte eine Probe des Filtrirpapiers ab und siehe da — ich bekam auf Jodzusatz eine schöne Blaufärbung. Ich vermochte aus 37,0 g Papier (etwa 2,5 Bogen) durch dreimaliges Auskochen und Fällen des eingeengten Filtrates mit viel Alkohol 0,034 g d. h. 0,092% reine Kyanogranulose darzustellen. Ich finde, dass schon Nasse (Zur Anat. und Physiol. der quergestreiften Muskelsubstanz, Leipzig 1882) und R. Külz (Zur quantitativen Bestimmung des Glykogens. Zeitschr. f. Biologie, Bd. 22) auf diese, die Resultate bei quantitativen Arbeiten wohl kaum beeinflussende Fehlerquelle hinweisen. Ich prüfte in dieser Hinsicht drei verschiedene Papiersorten: alle waren stärkehaltig.

Digitized by Google

2. Embryonale Muskeln.

Versuch 4. 4./11. Die Muskeln werden von einem 20 cm langen Rindsembryo abpräparirt und mit Glaspulver zerrieben. Theil *a* wird mit Alkohol und Aether, Theil *b* mit physiologischer Chlornatriumlösung behandelt. Der nach etwa 10 Stunden schwer filtrirbare, mit Chlornatriumlösrng hergestellte Auszug enthält nach Entfernung der Eiweisskörper kein Glykogen, aber viel Zucker. (Ich hatte das Becherglas über Nacht in einem geheizten Raume stehen lassen.) Das wässerige Extract des Theiles a enthält geringe Spuren von Glykogen, aber nicht soviel wie ein Decoct, das bis auf das Dreifache verdünnt werden kann, um noch dieselbe Reaction zu geben, wie jenes. Eine Auslaugung des Pulvers mit 5%iger Trichloressigsäure gibt ebenfalls nur schwache Glykogenreaction.

Versuch 5. 14./11. Von einem 21 cm langen Rindsembryo werden die Muskeln abpräparirt und ein Theil sogleich durch Abkochen auf Glykogen geprüft. Sie enthalten sehr viel Glykogen, keinen Zucker. Ein anderer Theil der zerriebenen Muskeln wird über Nacht mit Wasser ausgelaugt und das Extract am nächsten Morgen, wie gewöhnlich, auf Glykogen untersucht. Es enthält sehr geringe Spuren davon. Das durch Alkohol und Aether dargestellte Muskelpulver wird theils mit Wasser und mit Trichloressigsäure digerirt, theils abgekocht. Weder das Extract mit Wasser, noch das mit Trichloressigsäure noch das Decoct geben mit Jod Glykogenreaction. Bei Zusatz von absolutem Alkohol wird Anfangs keine Trübung des durch Abkochen des Pulvers erhaltenen Filtrates bemerkt. Erst nach Zusatz der dreifachen Alkoholmenge scheidet sich ein wolkiger Niederschlag ab, der durch Filtriren gesammelt wird. Derselbe löst sich mit sehr geringer Opalescenz in Wasser, färbt sich auf Jodzusatz nicht rothbraun, reducirt keine alkalische Kupfersulfatlösung und gibt weder Biuret- noch Xanthoproteïnsäurereaction. Nach längerem Kochen der fragl. Substanz mit verdünnter Salzsäure reducirt das dadurch entstandene Product deutlich frisch bereitete Fehling'sche Lösung. Ich halte diese Substanz für Achroodextrin, vermag mir aber keine Vermuthung darüber zu bilden, wie sie aus dem bei Prüfung des frischen Materials entschieden reichlich vorhandenen Glykogen mag entstanden sein, zumal in der Abkochung des Muskelpulvers keine Spur Zucker nachzuweisen war, was doch zu erwarten gewesen wäre, wenn das Achroodextrin fermentativen Processen seinen Ursprung verdankte.

Versuch 6. 7./12. Muskeln von einem 15 cm langen Rindsembryo werden wie oben theils zerrieben, theils durch Alkohol-Aether in ein Pulver verwandelt. Der frische Muskelbrei gibt sehr wenig Glykogen an kaltes Wasser und concentrirte Sodalösung, aus dem Pulver lässt sich zwar durch Kochen, nicht aber durch Auslaugen mit kaltem Wasser Glykogen extrahiren.

Versuch 7. 13./12. Rindsembryo von 26 cm Länge. Frisch auf Glykogen durch Auskochen geprüfte Muskeln enthalten solches. Zerriebene Muskeln geben an concentrirte Natriumcarbonatlösung ziemlich viel, an 0,5%ige Essigsäure sehr viel und an Wasser sehr wenig Glykogen. Das Muskelpulver gibt Glykogen an concentrirte Natriumcarbonatlösung 0,5%ige Essigsäure, 0,5%ige Trichloressigsäure und an kochendes Wasser, aber nur geringe Spuren an kaltes

Digitized by Google

Wasser. Wenn man das Pulver mit Trichloressigsäure erschöpft hat, so kann man durch Aufschliessen des Restes mit Natronlauge noch erhebliche Glykogenmengen daraus gewinnen.

Eine Probe des mit Wasser verriebenen Pulvers war 8 Tage lang im Freien, in einer Kältemischung stehend, vergessen worden. Nach Ablauf dieser Frist liess sich nach langsamem Aufthauen reichlich Glykogen in der über dem Bodensatze befindlichen opalescenten Flüssigkeit nachweisen.

8. Embryonale Lunge.

Versuch 8. 14./11. Rindsembryo von 21 cm Länge. Die frische Lunge gibt an kochendes Wasser viel Glykogen ab, an kaltes dagegen bedeutend weniger. Durch 5%ige Trichloressigsäure wird reichlich Glykogen extrahirt. Das durch Alkohol-Aether dargestellte Pulver der Lunge lässt Glykogen in Lösung gehen, wenn es mit 5%iger Trichloressigsäure, 0,5%iger Essigsäure, kochendem und kaltem Wasser extrahirt wird. Wenn das Pulver so lange mit stets erneutem Wasser gekocht wird, bis im Filtrat kein Glykogen mehr nachzuweisen ist, so lässt sich durch Trypsinverdauung im Rückstande nochmals Glykogen nachweisen.

Versuch 9. 13./12. Lunge von einem Rindsembryo gibt an concentrirte Sodalösung und an 0,5%ige Essigsäure viel, an kaltes Wasser weniger Glykogen. Das durch Alkohol dargestellte Pulver gibt schon an kaltes Wasser sehr viel Glykogen ab; desgleichen an Trichloressigsäure. Aus dem mit kaltem Wasser erschöpften Lungenpulver lässt sich auch mit 5%iger Trichloressigsäure keine Spur Glykogen extrahiren. Der Uebersicht halber sind die Resultate obiger 9 Versuche in folgender Tabelle neben einander gestellt.

Tabelle 2.

No. des Versuches	Gewebeart	Es löst sich Glykogen in				
		0,6% NaCl oder H_2O (kalt)	H_2O (koch.)	5% CCl_3COOH	1/2% CH_3COOH	concent. Na_2CO_3
I	Chorionzotten, frisch . .	viel				
I	„ m. Alkoh. behand.	„				
II	„ frisch	„		viel	viel	viel
II	„ m. Alkoh. behand.	„				
III	„ frisch	„			„	„
III	„ m. Alkoh. behand.	„				
IV	Muskeln, frisch	nichts, aber Zucker				
IV	„ m. Alkoh. behand.	Spuren	etwas	Spuren		
V	„ frisch	„	viel			
V	„ m. Alkoh. behaud.	nichts	nichts	nichts	aber	Dextr.
VI	„ frisch	Spuren				etwas
VI	„ m. Alkoh. behand.	nichts	etwas			
VII	„ frisch	Spuren			viel	viel
VII	„ m. Alkoh. behand.	„	viel	viel	etwas	„
VIII	Lunge, frisch	etwas	„	„		
VIII	„ m. Alkoh. behand.	„		etwas		
IX	„ frisch	„			„ viel	viel
IX	„ m. Alkoh. behand.	viel	viel	viel		

Digitized by Google

Um auch einen Beleg zu haben, welcher die Mengenverhältnisse der durch Wasser und Trichloressigsäure zu extrahirenden Glykogenmengen illustrirte, machte ich folgenden Versuch.

Versuch 10. 2./2. Ein Rindsembryo von 17 cm Länge und 211 g Gewicht wird fein zerhackt und in zwei Portionen getheilt. Die eine (*a*) wiegt 104,5 g, die andere (*b*) 107,5 g. Theil *a* wird mit Glaspulver fein zerrieben und darauf mit kaltem Wasser so lange extrahirt, als noch Glykogen in der Flüssigkeit nachzuweisen ist. Dazu ist zwölfmaliger Wasserwechsel erforderlich. Die vereinigten Filtrate (sehr langsam und nur unter Anwendung negativen Drucks zu filtriren) werden schwach angesäuert und gekocht. Das Decoct wird von 1500 cm³ bis auf 100 cm³ eingeengt und nach dem Erkalten mit 5 g Trichloressigsäure in Substanz versetzt. Nach abermaliger Filtration wird durch Zusatz von 2 Vol. absoluten Alkohols ein rein weisser Niederschlag erhalten, der gewaschen und getrocknet wird.

Der mit Wasser ausgelaugte Brei wird jetzt mit 5%iger Trichloressigsäure extrahirt. Es geht nur sehr wenig Glykogen in Lösung. Das fast gar nicht opalisirende Filtrat wird, ohne vorher eingeengt zu werden, ebenfalls mit 2 Vol. absoluten Alkohols gefällt. Der Rest des Fleischbreies, der also an Trichloressigsäure kein Glykogen mehr abgab, wird nunmehr mit Natronlauge aufgeschlossen, neutralisirt und nach Entfernung der Eiweisskörper vermittelst Salzsäure und Jodquecksilberkalium durch Alkohol gefällt.

Portion *b* wird mit Zusatz von 2 ccm Natronlauge zerkocht und nach Brücke weiter auf Glykogen verarbeitet. Das Resultat zeigt folgende Tabelle.

Tabelle 3.

Portion *a* 104,5 g					Portion *b* 107,5 g dch. NaOH aufgeschloss.		
Extractionsmittel	Reines Glykogen		In Abzug gebrachte Asche	Gesammtprocent	Gefunden. Glykogen	Abzug an Asche	Gesammtproc.
	g	%					
Kaltes Wasser . . .	0,8265	0,79	0,006	1,043	1,2120	?	1,13
5% Trichloressigsäure	0,0927	0,088	0,0		—	—	—
Zerkochen mit NaOH	0,1710	0,163	0,001		—	—	—

Aus Tabelle 2 ist zu entnehmen, dass Chorionzotten und embryonale Lunge stets, gleichgültig ob zuvor mit Alkohol behandelt oder nicht, beträchtliche Glykogenmengen an kaltes Wasser abgeben. Anders verhalten sich aber embryonale Muskeln. Fünfmal finden wir nur Spuren an kaltes Wasser abgegeben, zweimal sogar überhaupt nichts (IV ist natürlich nicht zu rechnen, da die Abwesenheit von Glykogen auf Umwandlung in Zucker beruhen kann). Alle anderen daraufhin geprüften Extractionsmittel gaben jedoch ausser Versuch V, wo sich Dextrin findet, ein positives

Digitized by Google

Resultat. Man könnte geneigt sein, dieses abweichende Verhalten der embryonalen Muskeln dem histologischen Bau derselben zuzuschreiben. Denn wie wir aus dem vorigen Kapitel wissen, liegt die grössere Menge des Glykogen im Innern der Muskelfasern, also allseits von Eiweisssubstanzen und dem um die Periode, aus der die untersuchten Stücke stammen, sich bereits bildenden Sarkolemm umschlossen.

Bei der Lunge dagegen und bei den Chorionzotten befindet sich das in relativ viel grösseren Mengen vorhandene Glykogen in Zellen, die nur äusserst geringe Mengen von Protoplasma besitzen und noch dazu, wie das ganz physiologisch zu sein scheint, abgestossen werden, zerfallen und so das Glykogen frei geben.

Allein, wenn man erwägt, dass beim Zerreiben der Muskeln mit Glaspulver die einzelne Muskelfaser doch jedenfalls vielfach mechanischen Insulten ausgesetzt wird, die genügende Risse und Lücken schaffen müssen, aus denen das Glykogen austreten kann, so will die obige Erklärung nicht recht befriedigen. Die histologischen Verhältnisse mögen zwar mitwirken, doch ist in ihnen allein jedenfalls die Ursache der Schwerlöslichkeit des Glykogens der Muskeln im Wasser nicht zu suchen. Am Ende dieses Abschnittes will ich versuchen, eine Erklärung zu geben, welche mehr Wahrscheinlichkeit für sich hat.

B. Leber erwachsener Thiere.

Versuch 1. 27./10. Die Leber eines 2 Tage lang mit gekochtem Reis gefütterten Kaninchens wird mit der Scheere verkleinert und mit Sand fein zerrieben. Sie gibt viel Glykogen an kaltes Wasser, ½ %ige Essigsäure, 5 %ige Trichloressigsäure, 2 %ige Metaphosphorsäure, concentrirte Sodalösung und an kochendes Wasser. Das mit Alkohol dargestellte Leberpulver gibt reichlich Glykogen an kaltes Wasser, kochendes Wasser und Trichloressigsäure.

Versuch 2. 31./10. Der in gleicher Weise ausgeführte Versuch ergibt ähnliche Resultate (vergl. Tab. 4).

Während Fränkel bei diesen beiden Versuchen den Einwurf erheben kann, die Thiere, denen die Lebern entnommen wurden, seien mit Kohlenhydraten überfüttert, ist eine solche Einwendung bei folgendem Versuch nicht gerechtfertigt, da das Thier nach einem längeren Marsche innerhalb des letzten Tages nur ein kleines Bündel Heu zu fressen bekommen hatte.

Versuch 3. 10./12. Leber von einem Schaf. Dieselbe wird sofort nach Tödtung des Thieres ins Laboratorium gebracht und etwa 30 Minuten post mortem auf folgende Weise verarbeitet. Die gesammte Leber wird zu einem

Digitized by Google

feinen Brei zerhackt und zerrieben, um sodann in mehrere Theile getheilt zu werden. Ein Theil (*a*) kommt zur Extraction in kaltes Wasser und wird mit letzterem öfters in einer Reibschale zerrieben. Ein anderer Theil (*b*) wird in einem Becherglase einer Temperatur von etwa — 12° ausgesetzt. Eine dritte Portion (*c*) wird mit ½%iger Essigsäure von Zimmertemperatur, eine vierte (*d*) mit ½%iger Essigsäure bei einer Temperatur von — 12°, eine fünfte (*e*) mit concentrirter Natriumcarbonatlösung ausgelaugt.

Nach etwa 12 Stunden werden die gefrorenen Portionen *b* und *d* in einer Reibschale zerstossen und durch auf den Brei gegossenes, 30° warmes Wasser rasch aufgethaut, um, wie auch die anderen Portionen, filtrirt zu werden. Dabei stellt sich heraus, dass Theil *b* entweder trüb oder, wenn wieder von Neuem aufs Filter gebracht, gar nicht filtrirt. Deswegen werden zu dem Brei 2 Vol. absoluten Alkohols zugesetzt und die gelbliche Flüssigkeit von dem entstandenen Bodensatz abfiltrirt. Letzterer wird mit kaltem Wasser zerrieben, worauf die Flüssigkeit völlig klar von den coagulirten Eiweisskörpern abfiltrirt. Auch die mit concentrirter Sodalösung ausgelaugten Proben filtriren gewöhnlich äusserst langsam, weshalb ich dieselben vor dem Filtriren in der Regel mit Essigsäure bis zur ganz schwachen Alcalescenz zu neutralisiren pflegte, wodurch das Filtriren bedeutend erleichtert wird. Nach der weiteren üblichen Verarbeitung zeigt sich, dass Portion *b*, *d* und *e* viel Glykogen, Portion *c* etwas weniger und *a* deutlich nachweisbare Mengen enthält.

Der Rest des Leberbreies wird nach der gewohnten Methode mit Alkohol und Aether zu einem feinen Pulver verarbeitet. Aus demselben ist durch kaltes Wasser gar kein, durch ½% Essigsäure sehr wenig, durch Trichloressigsäure und concentrirte Sodalösung ziemlich viel Glykogen zu extrahiren. Da die durch Extraction mit kaltem Wasser gewonnene Flüssigkeit stark reducirt, so ist es nicht unwahrscheinlich, dass etwa gelöstes Glykogen saccharificirt war, zumal in Essigsäure und Sodalösung Glykogen ausgezogen worden ist. Das mit kaltem Wasser behandelte Pulver enthält nach Aufschliessen mit Natronlauge noch viel Glykogen und gibt ebenfalls Glykogen an 5%ige Trichloressigsäure.

Versuch 4. 9./1. Schafleber von einem Gewicht von 855 g. Die Leber wird fein zerhackt und in vier Theile getheilt. Theil *a* wird zur quantitativen Bestimmung des Glykogens reservirt, *b* wird ohne weiteren Zusatz in eine Kältemischung gestellt, *c* wird mit etwa 200 ccm Wasser verrieben und der Einwirkung der Kältemischung überlassen, Portion *d* endlich wird mit Alkohol zu Pulver verarbeitet.

Bei der quantitativen Bestimmung des Glykogens in Theil *a* verfuhr ich so, dass ich den Brei mit 5%iger Trichloressigsäure gründlich zerrieb, das Gemisch unter öfterem Umrühren etwa 1 Stunde sich selbst überliess und dann durch Colirtuch scharf abpresste. Von dem Tuche wurde der Pressrückstand sorgfältig abgeschabt, das Tuch in Trichloressigsäure ausgewaschen und diese Säure zu abermaliger Extraction des Breies benutzt. Der Process wird dreimal wiederholt. Die vereinigten Filtrate werden sodann ohne vorheriges Einengen mit Alkohol gefällt, und der abfiltrirte, rein weisse Niederschlag mit Alkohol gewaschen. Der letzte Pressrückstand wird darauf mit

Digitized by Google

Zusatz von Natronlauge zerkocht und für sich allein nach der Brücke'schen Methode weiter behandelt.

Die an Trichloressigsäure abgebene Menge betrug 5,9765 g, die im Pressrückstande noch gefundene 1,2080 g. Die erste Quantität war völlig, die zweite fast völlig aschefrei; die erste enthielt nach der Probe von Lassaigne keinen Stickstoff, die zweite deutliche Spuren.

Portion *b* wird, nachdem der Brei einige Stunden gefroren war, zerstossen und mit der Presse durch Colirtuch scharf abgepresst. Da der trübe, auf diese Weise gewonnene Saft entweder trüb oder gar nicht filtrirt, so wird er mit Eiswasser verdünnt und mit der Centrifuge während $^3/_4$ Stunden centrifugirt. Nach dieser Procedur ging die Filtration sehr gut von Statten und lieferte ein von Zellen oder Zellfragmenten freies Filtrat. Dasselbe wurde mit Trichloressigsäure in Substanz bis zu etwa 5 % versetzt und nach abermaliger, öfters wiederholter Filtration durch Alkohol gefällt. Es ergaben sich 0,5010 g eines rein weissen, asche-, aber nicht stickstofffreien Glykogens.

Der Pressrückstand und der durch Centrifugiren erhaltene Bodensatz werden mit Wasser bis zur Consistenz eines flüssigen Breies zerrieben und abermals einige Stunden in eine frische Kältemischung zurückgebracht, um dann weiter in der soeben beschriebenen Weise behandelt zu werden. Es liessen sich nochmals 3,4570 g Glykogen daraus darstellen.

Portion *c* lieferte, ebenso behandelt, aber nur einmal abgepresst, 2,2015 g aschefreies, aber schwach mit stickstoffhaltigen Substanzen verunreinigtes Glykogen.

Das vermittelst Alkohol hergestellte Leberpulver gab Glykogen an Glycerin, Trichloressigsäure, concentrirte Sodalösung und an Wasser. Während aber bei Zimmertemperatur nur geringe Spuren von Glykogen in Lösung gingen resp. in der Lösung nachgewiesen werden konnten, erhielt ich bei Anwendung niederer Temperaturen sehr viel Glykogen durch Extraction mit Wasser, wie gleich gezeigt werden soll. Als ich das Pulver, welches mit Wasser zu einem Brei verrieben und so der Einwirkung der Kältemischung ausgesetzt gewesen war, in der Reibschale zerstossen und aufgethaut hatte, wurde die Flüssigkeit möglichst rasch, um etwaige Saccharificirung zu verhindern, filtrirt. Das klar und rasch ablaufende Filtrat enthielt fast kein Eiweiss und gab keine deutliche Glykogenreaction. Ich brachte den Rückstand, mit Wasser versetzt, abermals in die Kältemischung zurück und verfuhr, nachdem derselbe wieder gefroren war, genau so wie das erste Mal und war sehr erstaunt, dieses Mal ein stark opalescirendes, eiweisshaltiges und sehr glykogenreiches Filtrat zu bekommen. Ich erhielt 2,2410 g etwas asche- und stickstoffhaltiges Glykogen. Da ich das Gewicht des Pulvers, welches ausserdem noch Sand enthielt, nicht bestimmt hatte, so vermag ich nicht genau anzugeben, wie viel Procent des überhaupt in der verarbeiteten Menge enthaltenen Glykogens die 2,2410 g ausmachen. Um es annähernd zu bestimmen, zerkochte ich den Rest des Pulvers mit Natronlauge und verarbeitete ihn weiter nach Brücke. Er enthielt noch 0,5340 g Glykogen. Bei Weitem die grösste Menge war also durch Wasser gelöst.

Auffallend ist der Umstand, dass ich beim erstmaligen Aufthauen und raschen Filtriren kein Glykogen in Lösung bekam, was ich mir so erkläre,

Digitized by Google

dass durch das Gefrieren die Zellen zwar gesprengt waren, aber dem Glykogen durch das sofort nach dem Aufthauen erfolgende Filtriren keine Zeit gelassen war, sich in dem eiskalten Wasser zu lösen.

Versuch 5. 16./1. Leber eines durch Kopfabschneiden getödteten Kaninchens. Die Leber wird von der Vena portarum aus mit einer unter 0° abgekühlten, physiolog. Kochsalzlösung (1 %ige Chlornatriumlösung mit dem gleichen Gewicht Schnee gemischt) ausgespült. Ein Stückchen derselben (14,5 g) wird zur quantitativen Glykogenbestimmung abgeschnitten und, wie im vorigen Falle verrabeitet. Es finden sich darin 0,5195 g oder 3,58 % stickstoff- und aschefreies Glykogen.

Der übrige Theil der Leber (35,5 g) wird in einem Becherglase in einer Kältemischung von gleichen Theilen Schnee und Ammoniumsulphat gefrieren gelassen, um sodann im hartgefrorenen Zustande in dünne Scheibchen zerhobelt zu werden. Diese werden durch Zerreiben in einer abgekühlten Reibschale zu einem feinen Schnee verarbeitet. Der letztere wird mit dem dreifachen Vol. physiolog. Kochsalzlösung in einem hohen engen Glascylinder zu Sedimentiren in einen etwa 5—7° C. warmen Raum gebracht. Im Verlauf von 3 Stunden stieg die Temperatur von — 3° auf — ½° und wurde auf dieser Höhe durch Hineinstellen in einen weiteren, mit Eiswasser gefüllten Cylinder so lange gehalten, bis die über dem Sediment stehende schwach röthliche, etwas getrübte Schicht beim wiederholten Untersuchen von Proben, die mit der Pipette herausgehoben waren, keinerlei zellige Elemente mehr enthielt. Es dauerte dies 34 Stunden. Die vorsichtig abgeheberte Flüssigkeit wird darauf filtrirt, während durch auf das Filter gelegte Eisstückchen die Temperatur stets auf 0° erhalten wird. Das Filtrat ist röthlich opalescent, aber völlig frei von Zellen. Nur Fetttröpfchen und feine Granula können in demselben gefunden werden. Nachdem ich mich von der Abwesenheit ganzer Zellen überzeugt hatte, liess ich das Filtrat, um etwaigen Fermentwirkungen zuvor zu kommen, direkt vom Filter in 10 %ige Trichloressigsäure tropfen, wobei sich ein reichliches Coagulum ausschied. Dieses Leberextract enthielt 0,538 g ziemlich reines Glykogen Der zur Fällung benutzte Alkohol wurde verdunstet. Der Rückstand desselben reducirte, in Wasser gelöst, selbst nach energischem Kochen keine frische Fehling'sche Lösung.

Da das Sediment, von dem das Extract abgehebert war, jedenfalls noch reiche Mengen Glykogen enthalten musste, so wurde es derselben Behandlung nochmals unterworfen mit der Abänderung, dass das Sediment dieses Mal gleich nach dem Aufthauen abgepresst und die Pressflüssigkeit für sich allein zum Sedimentiren hingestellt wurde. Dieses Mal dauerte das Sedimentiren 3 Tage. Ich erhielt nochmals 0,6150 g Glykogen, das aber nicht rein weiss, sondern grau aussah und Krusten bildete. Im Ganzen hatte ich also 1,1350 g oder 3,25 % nicht ganz reines Glykogen auf kaltem Wege allein durch Wasser erhalten, während nur 3,58 % daraus überhaupt hatten gewonnen werden können.

Da aber das Glykogen nicht rein war, so löste ich es abermals durch Auskochen der beiden Filter, setzte etwas Jodquecksilberkalium und Salzsäure zu und fällte nach wiederholtem Filtriren mit Alkohol. Das jetzt

Digitized by Google

erhaltene lockere weisse Pulver war stickstofffrei, wog 1,008 g und enthielt 0,0045 g Asche.

Als ich versuchte, dieses Verfahren auch für den Kaninchenmuskel anzuwenden, war es mir nicht möglich, aus 35,5 g Adductorenmuskel der Hinterschenkel wägbare Mengen Glykogen darzustellen. Die Ergebnisse der letzten Versuchsreihe sind in folgende Tabelle zusammengestellt.

Tabelle 4.

No. des Versuches	Bezeichnung des extrahirten Gewebes	Es löst sich Glykogen in					
		Wasser	H_2O beim Gefrieren	CCl_3-COOH	CH_3-COOH	Na_2CO_3	Bemerkungen
I	Kaninchenleber, frisch .	viel		viel	viel	viel	m. Reis gefütt.
I	„ m. Alkoh. behand.	„		„			„
II	„ frisch	etwas		„			„
II	„ m. Alkoh. behand.	nichts, ab. Zucker		„		etwas	„
III	Schafleber, frisch . . .	etwas	viel		etwas	viel	nicht überfütt.
III	„ m. Alkoh. behand.	nichts, ab. Zucker		„	wenig	etwas	„
IV	„ frisch		1,60 resp. 1,36 %	2,35 %			die Leber enthält überh. 2,833 %
IV	„ m. Alkoh. behand.	etwas	80,8 % der im Pulver vorhanden. Menge	viel		etwas	
V	Kaninchenleber, frisch .		2,84 %				die Leber enthält 3,58 %

Die Versuche haben zur Genüge bewiesen, dass sich allein durch kaltes Wasser fast alles (etwa 80 % der Gesammtmenge) Glykogen aus der Leber extrahiren lässt, wenn man nur Sorge dafür trägt, dem indiffusiblen Glykogen dadurch die Möglichkeit zur Lösung zu bieten, dass man die es normaler Weise umhüllende Plasmaschicht durch Zerfrieren sprengt. Selbst wenn die Eiweisskörper der Leberzellen vorher durch Alkohol coagulirt sind, erhält man ähnliche Resultate.

Es mögen jetzt zum Schlusse noch einige Versuche angeführt sein, die den Zweck haben, die Extrahirbarkeit des Glykogens aus dem künstlich dargestellten Glykogeneiweissgemisch zu erläutern.

Aehnliche Versuche wurden schon von R. Külz[1]) ausgeführt. Derselbe erhitzte ein Gemisch von Eierklar und Glykogen mit Zu-

1) R. Külz, Zur quantitativen Bestimmung des Glykogens. Diese Zeitschrift Bd. 22.

Digitized by Google

satz von Kalilauge und fällte sodann die Eiweisskörper nach Neutralisation mit Salzsäure und Jodquecksilberkalium. Er konnte stets einen Verlust von 8—13 % an Glykogen konstatiren. Um wie viel mehr muss man einen solchen erwarten, wenn das Glykogen erst mit Alkohol gefällt und mit coagulirtem Eiweiss eingehüllt wird, um dann nach dem Trocknen nur mit Wasser behandelt zu werden! Dass aber dennoch ein solches Gemisch keineswegs das Glykogen so innig festhält, wie Fränkel angibt, mögen folgende Versuche beweisen.

Versuch 1. 29./11. Hühnereiweiss wurde geschlagen und filtrirt. 25 ccm des filtrirten Eiweisses wurden in einer Lösung von 1,0 g völlig reinen Glykogens gemischt und dann durch das dreifache Vol. absoluten Alkohols coagulirt. Nachdem der Alkohol nach etwa ¼stündiger Einwirkung abgesogen war, wurde das Coagulum durch Pressen zwischen Fliesspapier vom Alkohol oberflächlich befreit und bei Zimmertemperatur getrocknet, um sodann mit Wasser gründlich zerrieben zu werden. Das von diesem Brei gewonnene Filtrat opalescirte stark und enthielt neben viel Glykogen auch noch Eiweiss. Der auf dem Filter gebliebene Rückstand wurde etwa 1½ Tage lang mit Wasser ausgewaschen und während dieser Zeit des öfteren mit Wasser in einer Reibschale zerrieben, um darauf mit Wasser gekocht zu werden. Im Decoct befand sich kein Glykogen. Um zu entscheiden, ob das Coagulum überhaupt noch Glykogen enthielt, wurde es mit ausgedautem Pancreasextract auf 18 Stunden in den Thermostaten gebracht. Das angesäuerte und filtrirte Verdauungsgemisch gab keine Glykogenreaction. Ich durfte also annehmen, dass alles Glykogen aus dem Gemenge allein durch kaltes Wasser extrahirt sei.[1])

Versuch 2, 3 und 4 ergaben fast das gleiche Resultat wie der vorige Versuch.

Versuch 5. 16./12. 1,0 g reines stickstofffreies Glykogen wurde mit 63,2 g Eiweiss in der bekannten Weise zu einem Coagulum verarbeitet, das nach Auswaschen mit Aether zuerst im Exsiccator über Schwefelsäure und dann bei 70° im Luftbade getrocknet wurde. Das zerriebene Pulver wog 9,3445 g. Es standen also dem 1,0 g Glykogen 8,3445 g Eiweiss zur Verfügung, mithin bedeutend mehr, als Fränkel für einen solchen Versuch fordert, da 25 ccm Eiweiss nur etwa 3,5 g Trockensubstanz enthalten.

Dieses Präparat gab mit Glaspulver zerrieben deutliche Spuren von Glykogen an kaltes, ziemliche Mengen an kochendes Wasser ab. An Trichloressigsäure wurde fast nicht mehr als an kaltes Wasser abgegeben.

2,4877 g des Präparates wurden mit Wasser unter Zusatz von Glaspulver zerrieben und die Flüssigkeit nach 1 Stunde abfiltrirt. Der Filterrückstand wurde abermals verrieben und sammt der Reibschale in eine Kältemischung

1) Ich finde im Protokoll nicht angegeben, ob Zucker im Verdauungsfiltrat nachzuweisen war. Jedenfalls wurde an dem gut tymolisirten Gemisch kein Fäulnissgeruch wahrgenommen.

Digitized by Google

zum Gefrieren gebracht, um sodann nochmals zerstossen und nach dem Aufthauen filtrirt zu werden. Der Process wurde zweimal wiederholt. Die vereinigten Filtrate wurden nach dem Einengen mit Trichloressigsäure in Substanz versetzt und durch öfters wiederholtes Filtriren vom Eiweissniederschlage getrennt .Auf diese Weise erhielt ich 0,1045 g etwas stickstoffhaltiges Glykogen mit einem Aschegehalt von 0,009 g. Durch langes, energisches Kochen des erschöpften Rückstandes mit Wasser gewann ich abermals 0,087 g Glykogen, das Spuren von Stickstoff und 0,008 g Asche enthielt. Der letzte Rest wurde zur Gewinnung noch etwa darin vorhandenen Glykogens mit Natronlauge zerkocht. Diese Bestimmung verunglückte leider.

Zu den nun folgenden Versuchen nahm ich nicht rohes Hühnereiweiss, sondern ein auf gleich zu beschreibende Weise von Salzen und fremdartigen Beimengungen gereinigtes Eieralbumin.

Das Weisse von 10 Eiern (etwa 300 ccm) wurde mit Essigsäure neutralisirt, unter Zusatz des gleichen Vol. Wassers geschlagen und zur Entfernung der Globuline filtrirt. Das Filtrat wurde durch die doppelte Menge einer Lösung von Ammoniumsulfat gefällt und die Flüssigkeit gründlich von dem massigen Niederschlage abgesogen. Der letztere wurde sodann zwischen Filtrirpapier gepresst, in etwas Wasser zerrieben und so lange in einem Pergamentschlauch gegen fliessendes Wasser dialysirt, bis eine durch Kochen in angesäuerter Lösung von Eiweiss befreite Probe durch Chlorbaryum nicht mehr getrübt wurde. Die jetzt erhaltene leicht bewegliche Eiweisslösung war völlig frei von Zucker und hatte eine schwach röthliche Farbe.

Versuch 6. 13./1. 50 ccm dieses Eiweisses wurden mit 50 ccm einer 2%igen Lösung asche- und stickstofffreien Glykogens vermischt und das Gemisch nach einigen Minuten unter Umrühren durch 2 Vol. absoluten Alkohol coagulirt. Nachdem letzterer nach zweistündiger Einwirkung erst durch neuen absoluten Alkohol und später durch Aether ersetzt war, wurde das Coagulum bis zur Gewichtsconstanz im Exsiccator und im Luftbade getrocknet. Ich erhielt 4,350 g eines feinen. sehr hartkörnigen Pulvers.

3,0775 g desselben, entsprechend 0,7078 g reinen Glykogens, wurden, wie oben, mit Wasser extrahirt und gaben 0,2010 g nicht völlig asche- und stickstofffreies Glykogen. Der ausgelaugte Rest wurde sodann mit kleinen Mengen Trichloressigsäure oft angerieben. Die so erhaltenen Filtrate waren völlig klar, ohne Opalescenz und gaben nur geringe Jodreaction. Sie enthielten noch 0,0045 g Glykogen, das nur auf Stickstoff untersucht werden konnte und sich frei davon erwies.

Der letzte mit Natronlauge aufgeschlossene Rest ergab nach dem Brückeschen Verfahren nochmals 0,0215 g Glykogen. Von den in der verarbeiteten Menge enthaltenen 0,7078 g Glykogen waren also nur etwa 32% wiedererhalten. Dieses Resultat contrastirt sehr mit dem im vorigen Versuch erhaltenen, da dort allein durch kaltes und kochendes Wasser 65,58% der Gesammtmenge extrahirt wurde.

Versuch 7. 13./1. Es wurde genau wie im vorigen Versuche ein Glykogeneiweissgemisch hergestellt, doch mit der Abänderung, dass vor dem Coaguliren mit Alkohol ein staubfein zerriebenes Glaspulver in dem Gemisch suspendirt wurde. Ich verfolgte dabei die Absicht, beim nachfolgenden Zer-

Digitized by Google

reiben mit Wasser eine gründlichere Zerkleinerung des Pulvers und somit eine grössere Ausbeute an Glykogen zu bewirken.

Das trockene Pulver wog 8,2275 g und enthielt 0,5 g aschefreies Glykogen. Aus 4,646 g dieses Pulvers erhielt ich durch Extraction mit kaltem Wasser 0,058 g, durch Erschöpfen des Rückstandes mit 5 %iger Trichloressigsäure weitere 0,016 g und durch Zerkochen mit Natronlauge nochmals 0,0145 g Glykogen. Die Gesammtmenge des wiedergefundenen Glykogens betrug somit 0,0885 g oder 31,38 % der gesammten im Gemisch vorhandenen Menge.

Versuch 8. 13./1. 25 ccm 2 %iger Glykogenlösung werden mit 25 ccm einer möglichst concentrirten Lösung von Serumalbumin zusammengemischt und wie gewöhnlich weiter behandelt. Nach dem Trocknen wog das Coagulum 1,8110 g.

1,3595 g desselben (entsprechend 0,3753 Glykogen) gaben an kaltes Wasser 0,081 g, an Trichloressigsäure 0,028 g und durch Aufschliessen mit Natronlauge nochmals 0,005 g Glykogen. Im Ganzen wurden also erhalten 0,114 g oder 30,38 % der in der angewendeten Substanz enthaltenen Menge.

Nachstehende Tabelle enthält die Resultate dieser Versuche.

Tabelle 5.

No. des Versuches	Art und Menge der angewendeten Substanz	Darin enthaltenes reines Glykogen berechnet	Es wird Glykogen extrahirt durch: kaltes Wasser		5 % CCl_3-COOH		Aufschliessen mit NaOH		Bemerkungen
			g	%	g	%	g	%	
I	Glykogeneiweiss	?	sehr viel	vielleicht 100 %	—	—	—	—	Nicht mit Aether behandelt, nicht i. Exsiccator
II	„	?	viel, sehr wenig	?	—	—	—	—	nach ungenügender Alkoholwirkung: viel, spät. sehr wenig
III	„	?	sehr viel	?	—	—	—	—	mit Aether behandelt, aber nicht im Exsiccator getrocknet
IV	„	?	viel	?	—	—	—	—	mit Aether behandelt und im Exsiccator getrocknet
V	Glykogeneiweiss 2,4877 g	0,2662 g	0,1045	35,88	—	—	—	—	„
VI	Glyk. + Eieralbum. 3,0775 g	0,7078 g	0,2010	28,40	0,0045	0,63	0,0215	0,03	„
VII	Glykogen + Eieralbum. + Glaspulv. 4,646 g	0,2820 g	0,0580	20,57	0,0160	5,69	0,0145	5,14	„
VIII	Glykog. + Serumalbumin 1,3595 g	0,3753 g	0,0810	21,58	0,0280	7,45	0,0050	1,33	„

Die Resultate obiger 3 Versuchsreihen berechtigten mich zu dem Ausspruche, dass jene Behauptungen Fränkel's:

Digitized by Google

1. das frische Lebergewebe gebe an kaltes Wasser kein Glykogen ab, und
2. aus einem durch Vermischen von Glykogen und Eiweiss und Coagulation des Gemisches vermittelst Alkohols hergestellten Glykogeneiweiss sei Glykogen weder durch Säuren, noch Salze der schweren Metalle zu erhalten, sondern nur durch längeres Kochen mit oder ohne Zusatz von Kali

keineswegs jene allgemeine Gültigkeit beanspruchen dürfen, die ihnen von Fränkel beigelegt wird.

Freilich muss ich Fränkel darin unbedingt beipflichten, dass es viel leichter ist, durch eiweisscoagulirende Flüssigkeiten, welche zugleich Lösungsmittel des Glykogens sind, das letztere aus frischem Materiale zu extrahiren, als durch Wasser. Dieser Umstand wird aber meines Erachtens, um das noch einmal zu wiederholen, durch die Eigenschaft des Glykogens, nicht oder fast nicht durch Membranen oder den Membranen gleichwerthige Umhüllungen zu diffundiren, sowie durch den Umstand, dass es mechanisch von der unlöslichen Trägersubstanz absorbirt wird, zur Genüge erklärt.

Einen principiellen Unterschied zwischen dem künstlich dargestellten Glykogeneiweiss und den glykogenhaltigen Organen, den Fränkel so sehr betont, vermag ich aus den Ergebnissen meiner Versuche nicht herauszufinden. Zwar konnte ich verschiedentlich aus dem Eiweissglykogengemisch durch Trichloressigsäure nicht mehr Glykogen als durch Wasser extrahiren, doch treffen wir ja ein ähnliches Verhalten auch bei den durch Alkohol und Aether dargestellten Pulvern der Organe, in welchen die Eiweisssubstanzen bereits coagulirt waren. Auch diese gaben in vielen Fällen an Trichloressigsäure nicht mehr Glykogen ab, als an Wasser, während umgekehrt aus dem künstlichen Gemisch oft genug die Trichloressigsäure, was die Lösungsfähigkeit für Glykogen anbetrifft, sich dem Wasser überlegen zeigte. Es sind also die Resultate dort ebensowenig constant, wie hier.

Bei einer eingehenden Kritik der Resultate vorstehender Versuche müssen uns aber ausserdem mancherlei Einzelheiten auffallen.

Zunächst bedarf jenes abweichende Verhalten der embryonalen Muskeln, das auf Seite 465 und 466 schon erwähnt wurde, einer

Digitized by Google

Erklärung. Dass die histologische Structur allein es nicht sein kann, die das Glykogen am Gelöstwerden hindert, wurde dort bereits erörtert. Mehr Befriedigung habe ich in folgender Erklärung gefunden. In den Chorionzotten, sowie in der Lunge des Embryo ist das Glykogen ein Bestandtheil von vorübergehender Dauer. Schon Cl. Bernard[1]) zeigte, dass bereits längere Zeit vor der Geburt die Bronchialepithelien ihr Glykogen verlieren und die Plaques amniotiques unter gleichzeitiger Degeneration zu einer schmierigen, Calciumoxalat enthaltenden Masse glykogenfrei werden. Meine Untersuchungen (S. 451) zeigen, dass dieses Verschwinden des Glykogens nicht auf Resorption beruht, sondern auf einer Desquamation von glykogenhaltigen Zellen resp. einem Ausstossen des glykogenhaltigen Zellinhaltes. Die Eliminirung des Glykogens wird aber, wie das an vielen Präparaten direct zu sehen ist, von einer allmählich bis zum völligen Absterben der Zelle fortschreitenden Degeneration eingeleitet (Chorionzotten, Haut, Magen). Diese Beeinträchtigung der Vitalität wird höchst wahrscheinlich nicht ohne Rückwirkung auf die Trägersubstanz, welche das Glykogen absorbirt enthält, bleiben. Die Absorptionsfähigkeit der ersteren für das Glykogen wird verringert sein. Das Glykogen muss leichter gelöst werden können.

Anders bei den Muskeln, in welchen das Glykogen nicht eine ephemere Existenz führt, sondern während des ganzen Lebens einen wesentlichen, zur Function unentbehrlichen Bestandtheil ausmacht. In diesem Gewebe kann von einer Degeneration der Trägersubstanz und von einer Eliminirung des Glykogens, wie bei jenen Oberflächenorganen, wohl kaum die Rede sein.

Diese Reflection wird dem Leser etwas mehr an Wahrscheinlichkeit gewinnen, wenn ich ein Analogon anführe. Bekanntlich geben die rothen Blutkörperchen ihr Hämoglobin, sofern man nicht durch die bekannten, Lackfarbe herbeiführenden Einwirkungen das Gegentheil veranlasst, nie an das Serum oder an Kochsalzlösung ab, trotzdem doch beide Flüssigkeiten gute Lösungsmittel des Blutfarbstoffes darstellen. Sobald aber die Blutkörperchen durch Beeinträchtigung ihrer Lebensfähigkeit, etwa in Thromben oder in

1) Cl. Bernard, De la matière glycogène etc.

Digitized by Google

Extravasaten, aufhören normale, lebensfähige Blutkörperchen zu sein, lässt das nunmehr als abgeblasste Kugel noch lange erkennbare Stroma das Hämoglobin frei, welch' letzteres dann nach verschiedenen Umwandlungen die bekannten Hämatoïdinanhäufungen darstellt.

Ueberhaupt ist das Verhältniss zwischen Hämoglobin und Blutkörperchenstroma ein gutes Beispiel zur Charakteristik der Deductionen Fränkels. Mit dem gleichen Rechte, mit dem dieser die Präexistenz des Glykogens bestreitet, vermöchte ich zu behaupten, das Hämoglobin komme im Blute gar nicht präformirt vor, denn wir vermögen es ja nicht ohne Weiteres mit physiol. Kochsalzlösung zu extrahiren, obwohl es darin gut löslich ist. Erst nach Zusatz von Aether, gallensauren Salzen etc. lässt sich eine Lackfarbe erzielen.

Kommen wir nach dieser Abschweifung auf die Resultate obiger Versuche zurück, so muss in zweiter Linie überraschen, dass in Tabelle 5 von der durch Rechnung gefundenen Menge in Versuch VI, VII und VIII nur ein so geringer Procentsatz an Glykogen zurückerhalten wurde. Um dieses unerwartet grosse Deficit zu erklären, können mehrere Ursachen geltend gemacht werden.

Aus den Untersuchungen von R. Külz[1]) ist bekannt, dass beim Vermischen von Glykogen und Eiweiss selbst nach Zerkochen mit Kali bis zu 13% der angewandten Menge Glykogen nicht wieder zurückerhalten werden können. Dieses Deficit, so gross es auch scheinen mag, kann den enormen Verlust von fast 70% im vorliegenden Falle nur zum allergeringsten Theil erklären. Selbst wenn wir annehmen, dass bei unserem Glykogeneiweissgemisch relativ grössere Mengen Eiweiss auf weniger Glykogen angewendet wurden, als in den Versuchen von Külz, dass also von der Eiweissfällung mehr Glykogen mechanisch zurückgehalten wurde, als 9,47—13,56%, wie Külz angibt, und wenn auch bei den mannigfachen mit dem Glykogeneiweissgemisch vorgenommenen Manipulationen recht beträchtliche Mengen Glykogen trotz gründlichem Auswaschen aus den Filtern nicht wieder zu gewinnen waren, so muss dennoch ein Verlust von 70% räthselhaft erscheinen. Es

1) R. Külz, a. a. O.

Digitized by Google

gibt noch zwei Möglichkeiten, welche hierfür vielleicht verantwortlich gemacht werden könnten: die von vielen älteren und neueren Autoren beobachtete Saccharificirung des Glykogens durch Eiweisslösungen und eine event. gleiche oder ähnliche Wirkung der Trichloressigsäure, die ich zur Fällung der gelösten Eiweisskörper stets in Substanz zugesetzt hatte, um das Flüssigkeitsquantum nicht unnöthigerweise zu vermehren.

Zur Entscheidung der ersteren Frage durfte ich mich nicht auf die Angaben, welche sich in der Literatur finden, verlassen, denn alle erregen bei näherer Betrachtung den Verdacht, dass die Umwandlung des Glykogens resp. Amylums in Zucker weniger dem Contact mit Eiweiss als vielmehr der Einwirkung von Mikroorganismen zuzuschreiben ist. Insbesondere sind die älteren Untersuchungen von Cl. Bernard, dessen ausgewaschenes Fibrin erst zu saccharificiren begann, wenn die Sonne längere Zeit intensiv darauf geschienen hatte, ferner die von Bizio[1]) und von Lépine[2]) für die Entscheidung der vorliegenden Frage so gut wie werthlos. Auch die Angaben von v. Wittich, welcher Saccharificirung nach Contact mit Geweben fand, sowie diejenigen von Seegen und Kratschmer[3]) können hier nicht als bindend angesehen werden, denn obgleich die letzteren Autoren hervorheben, dass die Organe frisch getödteten Thieren entnommen waren, so kann man sich bei näherem Eingehen auf ihre Angaben des Gedankens nicht erwehren, dass in keinem ihrer Versuche die Fäulniss gänzlich ausgeschlossen war. Selbst die 1887 erschienene Arbeit Seegen's[4]) leidet an dem gleichen Fehler. Es war doch sehr verdächtig, dass die Saccharificirung des Glykogens besonders dann eintrat, wenn das Blut durch hindurchgesogene Luft arteriell erhalten und ihm dadurch Gelegenheit zur Fäulniss geboten wurde.

---

1) Bizio, Compt. rend. 65. 175.

2) Lépine, Entstehung und Verbreitung der thierischen Zuckerfermente Berichte d. k. sächs. Gesellsch. d. Wiss. Oct. 1870.

3) Seegen und Kratschmer, Beiträge zur Kenntniss der saccharificirenden Fermente. Pflüger's Arch. 14.

4) Seegen, Ueber die Einwirkung von Muskel und Blut auf Glykogen. Centralblatt f. die med. Wiss. 1887.

Digitized by Google

Versuche, welche ich in dieser Richtung unter strengster Asepsis anstellte, deren Wiedergabe in extenso jedoch zu viel Platz beanspruchen würde, ergaben, dass selbst unter Ausschluss der Fäulniss durch Serumalbumin eine sehr deutliche, durch Hühneralbumin eine ganz unbedeutende Saccharificirung stattfindet. Entbluteter Muskel veranlasste ebenfalls eine recht deutliche Umwandlung des Glykogens in Zucker. Während es sich beim Muskel und beim Serumalbumin um Fermente handeln kann, die den Eiweisssubstanzen beigemengt waren, ist die Annahme eines solchen beim gereinigten Eieralbumin so ziemlich ausgeschlossen. Die Saccharificirung war indess eine so unbedeutende, dass sie jenes hohe Deficit im Versuch VI, VII und VIII der Tabelle 5 nur zum allergeringsten Theil zu erklären vermag. Ausserdem ist das Deficit beim Serumalbuminglykogen nicht viel grösser, als beim Eieralbuminglykogen, obwohl doch das Serumalbumin weit energischer saccharificirte.

Sehen wir nun, wie sich die Trichloressigsäure dem Glykogen gegenüber verhält.

Dass chemische Agentien auf das Glykogen auch schon bei niederer Temperatur verändernd einwirken, ist ja zur Genüge bekannt. Die Versuche von Dietl und Vintschgau[1]) ergaben, dass beim Erwärmen von Glykogen mit 0,04%iger Kalilauge eine Gewichtszunahme, beim Erhitzen über 100° aber eine Gewichtsabnahme des Glykogens stattfindet. Ausserdem weisen auch die physikalischen Veränderungen des Glykogens nach Zusatz von Säure oder Alkalien darauf hin, dass diese letzteren sich nicht völlig indifferent dem Glykogen gegenüber verhalten. Weitere Versuche in dieser Richtung, deren Mittheilung der mir zu Gebote stehende Raum nicht gestattet, haben ergeben, dass die Trichloressigsäure bei Temperatur unter 100° einen Glykogenschwund nicht veranlasst, dass sie aber sofort aufhört dem Glykogen gegenüber indifferent zu sein, sobald man die Glykogenlösung in Glasröhren eingeschmolzen auf oder über 100° erhitzt. Bei dieser Temperatur befand sich im Röhreninhalte ausser abgespaltenem Chloroform

1) Dietl u. Vintschgau, Ueber die Einwirkung warmer Kalilösungen auf Glykogen. Pflüger's Arch. 13.

Digitized by Google

stets reichlich Zucker. Controlversuche mit reinen Glykogenlösungen ohne Zusatz von Trichloressigsäure ergaben, dass bei 107° noch keine hydrolytische Spaltung auftrat, wohl aber bei 190° bei welcher Temperatur sämmtliches Glykogen in Zucker und zum Theil in Caramel umgewandelt vorgefunden wurde.

Da ich aber in den drei erwähnten Versuchen die mit Trichloressigsäure versetzten Extracte nie Temperaturen ausgesetzt hatte, welche dem Siedepunkte nahe war, und andererseits die Saccharificirung durch Eiweiss kaum in Anschlag gebracht zu werden braucht, so steht eine genügende Erklärung für den Glykogenverlust von 70% noch aus. Ich vermag sie nicht zu geben, und muss es weiteren Nachforschungen vorbehalten bleiben, die Ursache dieses auffallenden Deficits aufzufinden.

Im Anschluss an diese Versuche sei mir noch eine kurze Kritik der Methode Fränkels zur Darstellung des Glykogens gestattet. Ich bin in der Lage, die meisten Vorzüge, welche Fränkel seiner Methode zuschreibt, unbedingt bestätigen zu können, sobald es sich darum handelt, ein möglichst reines, asche- und stickstofffreies Präparat auf möglichst einfache Weise und auch mit nicht grossem Aufwande an Kosten darzustellen. Ich kenne keine Methode, welche rascher ein so tadelloses reines Präparat zu liefern im Stande wäre. Sobald man sie aber zur quantitativen Glykogenbestimmung anwenden will, lässt sie im Stich resp. ihre Nachtheile sind so gross, dass man zweckmässiger das erprobte Brücke'sche Verfahren beibehält. Wenn Fränkel schreibt, nach dem Abfiltriren des ersten Extractes sei in dem Rückstande nur noch so viel Glykogen vorhanden, wie die mechanisch zurückgehaltene Flüssigkeitsmenge zu lösen vermöge, so vermag ich die Behauptung nach meinen Erfahrungen nicht zu bestätigen. Fast alle früheren Untersucher auf diesem Gebiete (Salomon, Kratschmer, Seegen, Boehm) heben hervor, wie unendlich schwer es sei, sämmtliches Glykogen aus den Leberzellen oder Muskelfasern zu extrahiren; ja Boehm und Hoffmann[1]), denen doch in dieser Hinsicht gewiss eine reiche Erfahrung zur

1) Boehm, Ueber das Verhalten des Glykogens und der Milchsäure im Muskelfleisch mit besonderer Berücksichtigung der Todtenstarre. Pflüger's Archiv 23.

Digitized by Google

Seite steht, behaupten, dass es überhaupt nicht möglich sei, selbst nicht durch viele Male wiederholtes Kochen die Gesammtmenge des Glykogens zu gewinnen, dass sogar nach 12stündiger Extraction im Dampftopf noch 5% zurückblieben. Es wäre doch merkwürdig, wenn jetzt der Trichloressigsäure so grosse Vorzüge vor dem Auskochen innewohnen sollten. Eine Controle ergab denn auch das entgegengesetzte Resultat. Ich brauche nur auf Versuch IV auf Seite 467 und 468 hinzuweisen. Trotzdem hier der mit 5%iger Trichloressigsäure verriebene Brei dreimal mit der Presse scharf abgepresst war, so enthielt der Rückstand dennoch 1,2080 g Glykogen d. h. 19,5% der gesammten gefundenen Menge. Wie wäre es auch sonst zu erklären, dass nach Härtung von kleinen Leberstückchen in Trichloressigsäure selbt die Zellen der Randpartien oft noch genug mikroskopisch erkennbares Glykogen enthalten.

Wiederholt man nun die Extraction mit Trichloressigsäure, um den Fehler möglichst klein zu machen, sehr oft, so erhält man ein grosses Quantum Flüssigkeit, dessen Einengen wahrscheinlich nicht einwurfsfrei ist. Man ist also gezwungen, ohne einzuengen, mit sehr viel absolutem Alkohol zu fällen, was aber, wie leicht zu begreifen, ganz abgesehen von der Kostspieligkeit, viel Missstände und grosse Fehlerquellen mit sich bringt.

Nun könnte man ja mit Kali- oder Natronlauge aufschliessen, neutralisiren und mit Trichloressigsäure die noch gelösten Eiweisskörper fällen. Eine leider etwas spät gemachte Erfahrung hat mich indess gelehrt, wie wenig geeignet die Trichloressigsäure für diesen Zweck ist. So vorzügliche Dienste sie in den Fällen leistet, wo es sich darum handelt, die Eiweisskörper am Gelöstwerden zu hindern, ebenso leicht lässt sie im Stich, wenn man sie zur Fällung von schon gelösten Proteinsubstanzen anzuwenden versucht.

Man kann sich von diesem Verhalten, auf das, wie ich nach Abschluss meiner Versuche erfahren habe, auch Neumeister[1]) neuerdings aufmerksam macht, leicht überzeugen, wenn man ein Stück eines Muskels mit Kali zerkocht, neutralisirt, Trichloressigsäure zusetzt (ich habe bis 20% in Substanz zugesetzt) und filtrirt.

---

1) Neumeister, Lehrbuch der physiol. Chemie. S. 31. Febr. 1893.

Digitized by Google

Man ist meist gezwungen, sehr oft oder durch Thierkohle zu filtriren, weil der äusserst feine Niederschlag anfangs immer durch's Filter geht. Prüft man das klare Filtrat auf seinen Eiweissgehalt, so ist man unangenehm überrascht starke Xanthoproteinsäurereaction sowie Rothfärbung beim Kochen mit Millon's Reagenz zu bekommen. Auch ruft Zusatz von Salzsäure und Jodquecksilberkalium noch eine Trübung im klaren Filtrat hervor. Dieses Verhalten erklärt zur Genüge, weshalb ich in allen Fällen der oben angeführten Versuche, in welchen ich mich zur Entfernung der gelösten Eiweisssubstanzen der Trichloressigsäure bediente, stickstoffhaltige Präparate erhielt.

Dazu kommt noch der Umstand, dass es ausserordentlich schwer ist, beim Abfiltriren des äusserst feinen, durch Trichloressigsäure bewirkten Niederschlages den Punkt zu bestimmen, wo die Opalescenz des Filtrates nur durch gelöstes Glykogen und nicht mehr durch Eiweisstheilchen, welche durchs Filter gingen, bewirkt wird.

Kommen wir jetzt auf unser Thema zurück, so glaube ich durch meine Versuche gezeigt zu haben, dass alle jene Erscheinungen, aus denen Fränkel die Präexistenz des Glykogens im Organismus negirt und das Vorhandensein einer Glykogeneiweissverbindung deducirt, keineswegs zu dieser Annahme zwingen, sondern soweit sie den thatsächlichen Verhältnissen entsprechen, sehr wohl mit der alten Ansicht vereinbar sind.

Zwar fühle ich mich auf Grund dieser doch immerhin nicht ganz constanten Resultate durchaus nicht berechtigt, die von Fränkel aufgestellte Behauptung, das Glykogen werde erst durch unsere Darstellungsmethoden aus seiner Muttersubstanz abgespalten, ein für allemal zu bestreiten; doch muss ich mit Entschiedenheit betonen, dass kein einziger stichhaltiger Grund geltend gemacht worden ist, der zu dieser Annahme zwingt.

Die Frage hat viel Aehnlichkeit mit der von Krukenberg[1]), Landwehr[2]) und Hammarsten[3]) behandelten über Mucin und

1) Krukenberg, a. a. O.
2) Landwehr, a. a. O.
3) Hammarsten, a. a. O.

Digitized by Google

Sinistrin, doch hüte man sich wohl, sie für identisch damit zu halten. Dass in Landwehr's Fall das Achrooglykogen dem Mucin durch die Darstellungsweise des letzteren nur mechanisch beigemengt war, wurde schon von Landwehr vermuthet, als er sagte, dass die Mucine wohl keine chemische Individuen, sondern Gemenge von Kohlenhydraten mit stickstoffhaltiger Substanz seien. Hammarsten, der nicht, wie Landwehr, ganze Schnecken, die ja, wie aus Barfurth's Untersuchungen bekannt ist, ausserordentlich reich an Glykogen sein können, zur Darstellung des Mucins benutzte, sondern kritischer verfuhr und nur die mucinbereitenden Theile verarbeitete, erhielt im Mantelmucin nie Achrooglykogen, wohl aber thierisches Gummi, von dem er annimmt, dass es ein Spaltungsproduct des Mucins sei. Ebenso mag auch die von Krukenberg aus Knorpelmucin dargestellte Chondroitsäure, die beim Kochen mit Mineralsäuren Zucker liefert, als solches aufzufassen sein. Allein der Ausspruch Krukenberg's: „das Achrooglykogen und thierische Gummi Landwehr's sind zweifellos ebenso wie seine aus dem sog. Schneckenmucin gewonnenen reinen Kohlenhydrate (sie enthalten stets noch 5% N. Ref.) . . . als hyalogene in den Geweben vorgebildet gewesen und wohl nur zum kleinsten Theil aus diesen als solche direct abgeschieden, zum beiweitem grössten Theil sicherlich erst bei den Manipulationen enstanden", kann soweit er sich auf das Achrooglykogen bezieht, nicht aufrecht erhalten werden, da Hammarsten, wie gesagt, im reinen Mantelmucin kein Glykogen aufzufinden vermochte.

Barfurth[1]) kommt, den Anschauungen Krukenberg's entgegen, in Folge seiner eingehenden Untersuchungen an den Drüsen der Gastropoden zu der Ansicht, dass das Glykogen zwar aus einem dem Mucigen nahestehenden Glykoproteïd abgespalten werde, dass aber diese Abspaltung schon intra vitam durch die specifische Eigenschaft der Drüsenzellen und nicht erst bei der Glykogendarstellung durch die Manipulationen des Physiologen geschehe.

Da aber bis jetzt weder für die Annahme der Präexistenz des Glykogens, noch für eine entgegengesetzte Ansicht ein exacter, bindender

1) a. a. O.

Digitized by Google

Beweis erbracht ist, so muss es weiteren Forschungen vorbehalten bleiben, diese Frage ihrer Lösung entgegen zu führen.

Zum Schlusse erachte ich es als eine angenehme Pflicht, Herrn Geh.-Rath Prof. Kühne für die Anregung zu dieser Arbeit, sowie für manche mir ertheite Rathschläge meinen verbindlichsten Dank abzustatten. Auch Herrn Dr. Mays fühle ich mich für vielfache im Verlaufe der Untersuchung geleistete Unterstützungen zu Dank verpflichtet.

Digitized by Google

Ueber das Verhalten einiger Zuckerarten im thierischen Organismus.

Von

Max Cremer.

(Aus dem physiologischen Institute zu München.)

Vorfrage.

Wann ist anzunehmen, dass aus einem verfütterten Stoff im thierischen Organismus Glykogen wird?[1])

Sieht man vom Wasser- und Aschegehalt ab, so besteht im Wesentlichen jedes Organ eines jeden Thieres aus Eiweiss und seinen nächsten Abkömmlingen, dann aus Fetten, Kohlehydraten und sogen. Extractivstoffen, d. h. es lassen sich Stoffe als chemische Individuen aus den betreffenden Organen isoliren, die in eine jener vier Gruppen einzureihen sind, wobei allerdings eine gewisse Willkür nicht ausgeschlossen ist.

Die behufs Isolirung anzuwendenden chemischen Eingriffe sind einfacher Natur. Es sind Extractions- und Fällungsmittel, von denen im Allgemeinen zerstörende Wirkungen auf die schliesslich resultirenden Stoffe nicht bekannt sind.

Die so erhaltene Gewichtsmenge bezeichnet man, auf 100 g Organ berechnet, ganz allgemein als die procentische Zusammensetzung des Organs bezüglich der oben erwähnten Gruppen.

Dieser Auffassung liegt die Vorstellung zu Grunde, dass die betreffenden Stoffe als solche auch in dem lebenden Organ präexistiren und durch die Extractions- und Fällungsmittel daraus wesentlich unverändert gewonnen werden.

1) Die in diesem Abschnitt gegebenen Ausführungen sind nicht etwas Neues. Ich habe dieselben indes mit Rücksicht auf möglichste Klarstellung der hauptsächlichen strittigen Punkte in dieser Frage nicht für überflüssig gehalten.

Digitized by Google

Es muss zugegeben werden, dass diese Auffassungsweise möglicherweise nicht unbedingt richtig ist. So ist behauptet worden, dass die Kohlehydrate wenigstens theilweise als solche sich in den Organen nicht finden, sondern dass sie bei der Darstellung aus complicirteren Verbindungen, die neben dem Zucker noch Eiweiss enthalten, abgespalten werden.

So gibt S. Fränkel[1]) an: „Es erscheint mithin zweifelhaft, ob Glykogen als solches im Organismus vorkommt".

Den thatsächlichen Angaben Fränkel's ist jedoch jüngst von Josef Weidenbaum[2]) widersprochen worden.

Ich behandle diese Frage als eine vollständig offene und weise darauf hin, dass also möglicher Weise nach der obigen Definition viel weniger Kohlehydrate in den Organen enthalten wären, als man bisher annahm, indem man die betreffenden Mutterkörper event. der Eiweissgruppe unterordnen müsste.

Es erscheint aber auf alle Fälle zweckmässiger, den Begriff der Kohlehydrate als Bestandtheile eines Organes in der bisher üblichen Weise beizubehalten und unter dem Gehalt desselben an Kohlehydraten lediglich diejenige Gewichtsmenge zu verstehen, die man erhält, wenn man die Organe in der bisher üblichen Weise mit den gewöhnlichen Extractions- und Fällungsmitteln behandelt oder, genauer ausgedrückt, die man erhalten würde, wenn jede Zersetzung der sich abspaltenden Kohlehydratcomplexe sicher vermieden werden könnte.

Der andere Theil jener Muttersubstanzen wäre dann einfach den Eiweissstoffen zuzuzählen. Ich bemerke hier ausdrücklich, dass aus dem so ermittelten Eiweissgehalt des Organismus durch eben jene einfachen Mittel Kohlehydratcomplexe nicht mehr zu gewinnen sind.

Es giebt aber gewisse Stoffe, von denen man eher zweifelhaft sein kann, ob man sie bei dem obigen Schema in die Gruppe der Kohlehydrate setzen will. Ich denke an die Chondroïtinschwefelsäure Schmiedeberg's[3]), die nach ihm in der Form löslicher und

1) Studien über Glykogen. Pflüger's Arch. Bd. 52 S. 136.

2) Ueber die Glykogenbestimmung nach S. Fränkel. Pflüger's Archiv Bd. 54 S. 319 u. f.

3) Ueber die chemische Zusammensetzung des Knorpels. Arch. f. experim. Path. und Pharm. Bd. 28 S. 401.

Digitized by Google

unlöslicher Verbindungen mit Leim und Eiweissstoffen im Knorpel enthalten ist, sowie an das Cerebrin[1]).

Man wird auch diese Körper wohl zweckmässig unter den Kohlehydratbestand des Organismus einrechnen, obschon hierbei eine gewisse Willkür obwaltet.

Nur vom Inosit, dem Hexahydrohexaoxybenzol, dürfte es richtiger sein, ihn unter den Extractivstoffen aufzuzählen. Die Chemiker belegen denselben bald mit dem Namen eines Zuckers, bald nicht. So ist er nach der E. Fischer'schen Definition[2]) jedenfalls nicht als Zucker zu betrachten, während ihn Adolf v. Baeyer[3]) mit diesem Namen belegt.

Innerhalb der einzelnen Hauptgruppen kann man nun weiterhin durch ähnliche Erwägungen definiren, was man unter dem Gehalt eines Organes z. B. an Glykogen, an Dextrin, an Maltose, an Traubenzucker zu verstehen hat.

Man erhält so den „Gehalt" der einzelnen Organe an einzelnen chemischen Körpern und durch Summation den Gehalt des ganzen Thieres an solchen, oder wie ich mich in der Folge kurz ausdrücken will, den „Bestand" an einzelnen Eiweisskörpern, Fetten, Kohlehydraten eines bestimmten Thieres.

Ob ein Thier ernährt wird oder nicht, der Bestand desselben an den einzelnen Stoffen ist in jedem Zeitmomente, von höchst seltenen Ausnahmefällen abgesehen, ein wechselnder. Dabei können allerdings in gewissen Perioden nahezu die gleichen Phasen wiederkehren, z. B. bei einem längere Zeit in derselben Weise ernährten Hunde.

Sind zwei Phasen, die eine bestimmte Zeit auseinanderliegen, gleich, was natürlich nur bei Nahrungszufuhr der Fall sein kann, so ist zunächst rücksichtlich jeder Gruppe möglich, dass jede in ihrem Bestande völlig unverändert geblieben ist.

---

1) H. Thierfelder, Ueber die Identität des Gehirnzuckers mit Galaktose. Zeitschrift f. phys. Chem. Bd. 14 S. 209.

2) Verbindungen des Phenylhydrazins mit den Zuckerarten. II. Berichte der deutsch. ch. Ges. XX. S. 833.

3) Chinit, der einfachste Zucker aus der Inositgruppe. Ber. d. d. ch. Ges. XXV. S. 1037—40.

Digitized by Google

Ich meine, indem ich mich zur besseren Verdeutlichung der atomistischen Moleculartheorie bediene, dass sich dieselben Kohlenstoff- und Stickstoffatome in dem Thierkörper zur Zeit der zweiten Phase befinden können, wie in der ersten (wobei natürlich vom Verlust organisirter Gebilde wie Epithelzellen hier abgesehen wird). Dann wäre lediglich das zugeführte Material zerfallen.

Ein zweites Extrem bestände darin, dass das zugeführte Material völlig zur Anbildung käme, dass seine Atome völlig im Thiere deponirt würden, während die C- und N-Atome der Ausscheidungsproducte lediglich solche wären, die bei der ersten Phase schon sich im Organismus befanden.

Ausser diesen beiden äussersten Möglichkeiten wäre dann nach anderer Richtung hin denkbar, dass während der Zeit eine Verschiebung der einzelnen Körpergruppen unter einander in der Weise stattgefunden hätte, dass z. B. eine gewisse Menge Zucker zu Fett, und eine andere gleiche Menge Fett zu Zucker geworden wäre, oder eine gewisse Menge Eiweiss zu Extractivstoff und Fett, eine andere gleiche Menge Extractivstoff und Fett zu Eiweiss.

Durch Combination aller dieser Eventualitäten ist es natürlich möglich, zu ganzen Schaaren von Theorien über den speciellen Verlauf der Vorgänge im Thierkörper zu der in Rede stehenden Zeit zu gelangen. Namentlich die zuletzt angedeutete resp. für das Extrem ausgeführte Eventualität hat die Eigenschaft, geradezu als deus ex machina auch bei den mit den Thatsachen am schwierigsten in Einklang zu bringenden Stoffwechseltheorien zu wirken.

Ziehen wir also aus dem gleich gebliebenen Bestand und der Zufuhr allein Schlüsse, so bewegen wir uns offenbar auf einem an sich schlüpfrigen Boden. Etwas besser wird die Sache, wenn wir solche Fälle betrachten, in denen der Bestand geändert wird. Finden wir z. B. am Ende einer Periode Kohlehydrat und Fett unverändert, den Eiweissbestand aber entschieden erhöht, so muss ganz unbedingt zur Erklärung dieser Erhöhung das verfütterte Material herangezogen werden, das Plus an N stammt nothwendig aus der Nahrung.

Digitized by Google

Aendert sich aber nur der Gehalt an Glykogen, so ist ohne weiteres durchaus nicht klar, ob von den Kohlenstoffatomen des zugeführten Materials irgend etwas in dem abgelagerten Glykogen steckt. Es wäre ja z. B. denkbar, dass bei Traubenzuckerfütterung sich eine grössere Partie vorhandenen Fettes in Glykogen verwandeln, der eingeführte Traubenzucker aber als Fett abgelagert würde.

Man sieht: Würde man solche Möglichkeiten alle ernst nehmen, so wäre für eine Entscheidung der Frage: wann ist anzunehmen, dass aus einem verfütterten Stoff im thierischen Organismus Glykogen wird, kein Criterium aufzustellen.

Die gestellte Frage wird aber weit klarer und leichter zu beantworten sein, wenn man gewisse Möglichkeiten von vornherein ausschliesst.

Zu diesem Zwecke mache ich die Annahme, dass umkehrbare chemische Processe, welche aus einer Gruppe von Körpern zur andern führen, im Organismus nicht ablaufen. Ich nehme an, wohl dass aus Eiweiss Extractivstoffe einerseits, N-freie Stoffe andererseits, z. B. Kohlehydrate und Fette, hervorgehen können, nicht aber umgekehrt, dass sich aus im Organismus vorhandenen N-haltigen Körpern, die nicht Eiweisskörper sind, einerseits und N-freien Stoffen andererseits Eiweisskörper bilden.

Ich nehme ferner an, dass sich wohl aus Kohlehydraten im Organismus Fette, nicht aber aus Fetten Kohlehydrate bilden.

Diese meine Voraussetzungen, von denen ich im Folgenden auszugehen gedenke, sind natürlich nicht etwa willkürlich angenommen. Der positive Theil derselben erscheint mir unumstösslich. Selbst Pflüger, der die Fettbildung aus Eiweiss wenigstens als normalen Vorgang lebhaft bekämpfte, findet neuerdings[1]): „Das Eiweiss, welches doch wahrscheinlich ein Polypepton ist, wie die Stärke eine Polyglykose, könnte in verwickelter Art sich oxydiren, so dass im lebendigen Körper Verbindungen zurückbleiben, die sich aus dem Eiweiss bei der Oxydation bildeten, nachdem sie einen mehr oder weniger grossen Theil der potentiellen Energie aufgenommen hätten, welche in dem Eiweiss vor der Verbrennung enthalten war. Es könnten etwa Verbindungen synthetisch mit

1) Ueber einige Gesetze d. Eiweissstoffwechsels. Pflüger's Arch. Bd. 54 S. 412.

Digitized by Google

Kräfteabsorption entstanden sein, die einen ausserordentlich hohen Kraftinhalt besässen."

Dass solche Verbindungen mit einem ausserordentlich hohen Kraftinhalt lediglich Fett sein dürften, ist wohl für den Leser klar.[1])

Was nun meine obigen negativen Annahmen anlangt, so ist zunächst zu bemerken, dass für die Richtigkeit der Behauptung einer Eiweisssynthese aus Nichteiweissstoffen und Bildung von Traubenzucker aus Fett im Organismus unanfechtbare Beweise nicht vorliegen.

Noch niemals hat man durch noch so starke eiweissfreie Kost mit oder ohne Zugabe von N-haltigen Körpern, die nicht Eiweissstoffe sind, den N-Verlust vom Körper verhüten können.

Hervorheben möchte ich hierbei nur, dass ich unter Eiweisszerfall mir die vollständige Auflösung des Eiweissmoleküls in solche Bestandtheile denke, von denen keiner mehr den Namen Eiweisskörper verdient. Gelegentliches Anketten und Wiederlosstossen von nicht Eiweisskörpern an solche soll weder unter dem Namen Eiweisssynthese noch unter dem Namen Eiweisszerfall begriffen werden. Auch soll der Ausdruck „Zerfall" unbekümmert darum gebraucht werden, ob die entstehenden Producte auch noch andere Elemente, H und O, dabei in sich aufnehmen.

Bezüglich meiner zweiten Annahme ist die Entstehung von Kohlehydraten aus Fetten im Organismus ganz positiv behauptet worden.

Seegen[2]) hält sie für bewiesen. Er stützt sich dabei einmal auf die grossen Differenzen, die er im Zuckergehalt des Pfortader- und Lebervenenblutes gefunden hat und aus denen nach Seegen eine so grosse Menge Zucker in der Leber fortdauernd gebildet wird, dass der Eiweisszerfall nicht mehr zur Erklärung derselben hinreichend ist.

Diese Ansichten Seegen's haben neuerdings zu einer sehr animirten

1) Siehe namentlich Erwin Voit, Ueber die Fettbildung aus Eiweiss. Sitzungsber. d. Ges. f. Morphol. und Physiol. zu München, 1892.

2) Die Zuckerbildung im Thierkörper, ihr Umfang und ihre Bedeutung. Berlin, 1890.

Digitized by Google

Discussion zwischen ihm und Pflüger geführt[1]), auf die ich im Einzelnen nicht näher eingehen will. Ohne in die thatsächlichen Funde Seegen's auch nur den leisesten Zweifel setzen zu wollen, und indem ich ihm gerne darin beistimme, dass auch die fettesten Lettern Gründe nicht beweiskräftig zu machen vermögen, kann ich nur constatiren, dass der Beweis einer dauernden, so bedeutenden Differenz des portalen und des Lebervenenblutes, wie sie zur Stütze der Seegen'schen Annahme der Entstehung von Zucker aus Fett unbedingt erforderlich ist, von Seegen noch nicht erbracht wurde.

Indes will er in der überlebenden Leber eine stärkere Zunahme des Gesammt-Zuckergehaltes beim Zusammenstehen derselben mit Fett gefunden haben als in einem Controlstück ohne Fett.

Ein blosses stärkeres Vorhandensein des Gesammtzuckers gegenüber einem Vergleichspräparat ist natürlich keineswegs Beweis, da dies auch von einem geringeren Nichtzersetztwerden oder eventuell einer stärkeren Bildung aus anderem Material herrühren könnte.

Dazu kommt, dass Seegen in analogen Versuchen sehr merkwürdige Zuckerzunahmen in der Leber gefunden haben will, die mit anderweitigen Erfahrungen auf diesem Gebiet wohl nicht in Einklang zu bringen sind.

Ich verweise den Leser hier auf die Kritik der Versuche Seegen's über die Bildung von Zucker aus Peptonen in der überlebenden Leber, die R. Neumeister gegeben hat.[2])

Ich glaube übrigens einen directen Beweis gegen die Zuckerbildung aus Fett zu haben.

In Versuch an Carenzkaninchen II, den ich gemeinschaftlich mit Ritter[3]) anstellte, findet sich bei Beginn der prämortalen Stickstoffsteigerung eine Steigerung der Zuckerausscheidung dem erhöhten Eiweisszerfall entsprechend zu einer Zeit, wo das Fett gerade für das Thier nicht mehr zur Disposition steht; denn so erklärt sich das Eintreten der prämortalen N-Steigerung.[4])

---

1) Pflüger's Arch. Bd. 50 S. 319, 330, 385, 396, und Du Bois-Reymond's Arch. 1892 S. 34.

2) Zur Physiologie der Eiweissresorption u. zur Lehre von den Peptonen. Zeitschr. f. Biol. Bd. 27 S. 256 u. f.

3) Phlorhizin-Versuche am Carenzkaninchen. Zeitschr. f. Biol. Bd. 29 S. 260.

4) Siehe Fr. Hofmann, Der Uebergang von Nahrungsfett in die Zellen des Thierkörpers. Zeitschr. f. Biol. Bd. 8 S. 165.

Digitized by Google

Nun wäre es doch immerhin auffallend, wenn das Erschöpftwerden einer regelmässigen, beträchtlichen Zuckerquelle für das Kaninchen in der Curve in keiner Weise zum Ausdruck käme, das beobachtete Sinken aber hinlänglich durch das Sinken des Eiweisszerfalles erklärt wird.

Hierzu kommt noch, dass es auf keine Weise gelingt, nach Fettfütterung zu auch nur irgendwie beträchtlichen Glykogenmengen in der Leber zu gelangen.

Zwar meint v. Noorden[1]), dass diese Erfahrung nicht gegen die Glykogen- bezw. Zuckerbildung aus Fett spreche:

„Vielmehr, wenn ein glykogenarmes Thier, dem man Fett zuführt, glykogenarm bleibt, so zeigt das nur, dass die Glykogenie aus Fett jedenfalls nicht weiter geht, als bis zur Erzeugung derjenigen Menge Kohlenhydrat, welche gerade gebraucht wird.

Es wäre eine Arbeitsverschwendung, wenn die Umprägung in grösserem Umfange erfolgte. Es würde sich Glykogen anhäufen und zwar bei weiterem Andauern der Fettzufuhr in dem Maasse, dass eine Rückbildung des Kohlenhydrats in Fett nothwendig würde."

Es ist also im Wesentlichen ein teleologischer Gesichtspunkt, mit dem v. Noorden diesem nach meiner Ansicht schwer wiegenden Einwand entgegentritt. Gäbe man ihn aber auch v. Noorden zu, so würde er doch wohl kaum den obigen Fall von Ritter und mir, sowie auch nicht erklären können, warum überhaupt beim Phlorhizin-Diabetes[2]) durch Fettzufuhr anstatt einer vermehrten, eher durch die Eiweiss ersparende Wirkung des Fettes eine geringere Ausscheidung von Zucker stattfindet.

Nun sind viele geneigt zu sagen, im Fett ist Glycerin und aus dem Glycerin entsteht doch unzweifelhaft Glykogen.

Nehmen wir an, es sei bewiesen, dass aus Glycerin im Organismus wirklich Zucker entstehe, wofür manche Umstände sprechen, wie andererseits auch nicht unwichtige Bedenken gegenüberstehen.

Ich bemerke rücksichtlich des ersten Theiles z. B., dass ich durch Combination von Glycerin-Injection mit Narkose, durch In-

1) Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels, S. 85.

2) Siehe F. Moritz und W. Prausnitz, Studien über den Phlorhizin-Diabetes. Zeitschr. f. Biol. Bd. 27 S. 98. — v. Mering, Ueber Diabetes mellitus, II. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 16 S. 439.

Digitized by Google

jection von Glycerin-Paraldehydmischung bei Hühnern zu recht beträchtlichen Glykogen-Anhäufungen in der Leber gelangt bin, auf die ich aber in dieser Abhandlung nicht näher einzugehen gedenke. Andererseits sind die Erfahrungen bekannt, dass bei künstlichem Diabetes [1]) z. B. durch Piqüre — der Einfluss des Phlorhizins und des Pankreas-Diabetes ist bisher noch nicht untersucht — eher eine Verminderung als eine Erhöhung der Zuckerausscheidung durch Glycerin zu erzielen war.

Indes ich will in dieser Abhandlung die so oft discutirte Frage offen lassen und die Möglichkeit einer Zuckerbildung aus Glycerin durch Synthese im Thierkörper zugeben. Dann fragt es sich zunächst, ob das im Fett steckende Glycerin dazu dienen kann, ohne dass Fettsäuren gleichzeitig verbrannt werden.

In diesem Falle müsste ein Zunehmen der Fettsäuren auf Kosten des Neutralfettes im Organismus erfolgen. Nun ist von J. Munk [2]) gezeigt worden, dass verfütterte Fettsäuren alsbald im Körper Glycerin finden und sich mit ihm zu Neutralfett verbinden. Und diese Thatsache scheint mir dagegen zu sprechen, dass sich umgekehrt eine Spaltung des Neutralfettes in Glycerin und Fettsäure im Organismus — nicht im Darm — vollziehe.

Es käme also, wenn man nur auf das Glycerin im Fett recurriren will, wohl nur die Menge in Betracht, die von zersetztem Fett übrig bleibt, was v. Mering [3]) näher beleuchtet hat.

Dabei ist immer noch zu bedenken, dass man doch nicht ohne weiteres annehmen darf, das Fett werde genau bis zum restirenden Glycerin abgebaut.

Nachdem ich die obigen Voraussetzungen gemacht habe, gestaltet sich zunächst die Beantwortung der aufgeworfenen Frage sehr einfach.

---

1) W. B. Ransom, Ueber den Einfluss von Glycerin auf die Leber. Journ. of physiol. Bd. 8 S. 99—116.

2) Zur Lehre von der Resorption, Bildung und Ablagerung der Fette im Thierkörper. Virchow's Arch. 95, S. 407. Vgl. auch Minkowski, Ueber die Synthesen des Fettes aus Fettsäuren im Organismus des Menschen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 21 S. 373.

3) a. a. O. Bd. 16 S. 439.

Digitized by Google

Es ist anzunehmen, dass ein verfütterter Stoff im Thierkörper sicher in Glykogen übergeht, wenn die Zunahme des Thieres an solchem während irgend einer Versuchsperiode positiv und grösser ist, als aus den gleichzeitigen Aenderungen seines Bestandes an Eiweisskörpern, Extractivstoffen und anderen Kohlehydraten erklärt werden kann. Handelt es sich dabei um einen verfütterten Stoff, dessen Bestand im Körper selbst sich ändert, z. B. Eiweiss, so ist natürlich die zerfallende Menge im Thierkörper an diesem betreffenden Stoffe gewissermaassen als verfüttertes Material zu betrachten.

Steht so zunächst einmal fest, dass irgend welche Körper Glykogenbildner sensu strictiori sind, so ist das Criterium ein noch genaueres.

Dann muss man einen zugeführten Stoff im Thierkörper als Glykogenbildner sensu strictiori betrachten, wenn die algebraische Summe der Aenderungen des Bestandes des Thieres an Glykogen sowie an unzweifelhaften Glykogenbildnern, wobei etwaige Ausgaben an solchen oder ihren unzweifelhaften Abkömmlingen im Harn mit eingerechnet werden müssen, positiv und grösser ist, als aus den Aenderungen seines Bestandes an Eiweiss und Extractivstoffen, sowie anderen Kohlehydraten erklärt werden kann.

Was nun die anderen Kohlehydrate angeht, so wird man weiter eine nicht unwahrscheinliche Annahme machen, wenn man eventuelle Aenderungen des Bestandes des Körpers an Glycosiden, an Chondrosin etc. bei den kürzer dauernden, gewöhnlichen Versuchen unberücksichtigt lässt.

Ueber die Bedeutung des Chondrosins für die Frage, die Pflüger[1]) betonte, haben Ritter und ich schon einiges gesagt, und Analoges gilt von den übrigen hier in Betracht kommenden Stoffen.

Es müsste doch zuerst einmal dargethan werden, dass sie namentlich bei kurz dauernden Versuchen erheblichen Schwankungen ihrer Mengen unterliegen können, ehe man sie bei unseren Schlüssen ernstlich berücksichtigt.

---

1) Ein neues Grundgesetz etc. Pflüger's Arch. Bd. 51 S. 320.

Digitized by Google

Ich glaube keine Fehlannahme zu begehen, wenn ich die Vermuthung äussere, dass selbst ein mehrtägiger Chloralhydratschlaf trotz Glucuronsäure - Ausfuhr das Chondrosin im Nasenknorpel eines Schweines nicht wesentlich in seiner Menge beeinflussen wird.

Analoges gilt von den Extractivstoffen. Ob es unter diesen Zwischenproducte des Eiweisszerfalles gibt, die bei der Glykogenbildung verwendet werden, will ich nicht abweisen. Nur nehme ich an, dass die Schwankungen ihrer absoluten Menge gewissermaassen kleine Grössen höherer Ordnung darstellen.

So bleibt denn wohl nur übrig, da, wie sich später zeigen wird, der Traubenzucker zu den Glykogenbildnern sensu strictiori gehört, die Lävulose aber, bei der dasselbe der Fall ist, als normaler Bestandtheil des Thierkörpers bisher nicht nachgewiesen ist, als den Uebergang eines verfütterten Stoffes im thierischen Organismus in Glykogen für gegeben zu erachten, wenn während einer Fütterungsperiode mit einem solchen die Aenderung im Traubenzucker- und Glykogengehalt eines Thieres, vermehrt um etwaige Ausscheidungen von Traubenzucker oder dessen nächsten Derivaten (Glucuronsäure), grösser ist, als aus der Aenderung des Eiweissbestandes erklärt werden kann.

Ich möchte zum Zweck der besseren Verdeutlichung für die folgenden Zeilen ein prägnantes Symbol etwas verallgemeinern, das Minkowski[1]) und v. Mering eingeführt haben. Dieselben gebrauchen nämlich für das Verhältniss des Traubenzuckers zum Stickstoff im Harn das Zeichen $D : N$ (Dextrose zu Stickstoff).

Bezeichnet man den Gesammttraubenzuckerbestand eines Thieres mit K, wobei das Glykogen, wenn man will, auch das Chondrosin etc. mit ihrem entsprechenden Traubenzuckerwerth einberechnet werden sollen, so stellt K eine im Allgemeinen sehr variable Function dar. Ist K_1 der Werth derselben zu Ende, K_0 zu Anfang eines Versuches, so ist $K_1 — K_0$ die Aenderung des Gesammttraubenzuckerbestandes des Thieres während des Versuchs, eine Differenz, die man, den Gepflogenheiten der Mathematiker entsprechend, zweckmässig mit dem Zeichen ΔK belegen würde.

1) Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. XXXI. S. 97, Anmerk.

Digitized by Google

Diejenige Traubenzuckermenge, die während des Versuches der Zersetzung anheimfällt, ist bei gewöhnlichen Fütterungsversuchen gänzlich unbestimmbar, und wurde deshalb auf sie oben nicht weiter eingegangen. Sie sei $= D_z$ (Zersetzte Dextrose). Bezeichnet man nun entsprechend dem Obigen mit D schlechthin den im Harn ausgeschiedenen Traubenzucker, wobei natürlich Glucuronsäuren mit ihrem Traubenzuckerwerth berechnet werden müssen, und ist endlich Ng der Gesammtstickstoff, der vom Körper während des Versuches ausgeschieden wird (nicht nur einfach Harnstickstoff), so ist offenbar

$$\frac{\Delta K + D + D}{Ng}$$

derjenige Bruch, auf dessen Grösse während einer Fütterungsperiode rücksichtlich unserer Frage am meisten ankommt.

D_z vermögen wir im Allgemeinen nicht direct zu bestimmen. Anhaltspunkte liessen sich für gewöhnlich nur durch Respirations- und Calorimeterversuche erhalten. Auf der Höhe des Pankreas-Diabetes jedoch, glaubt Minkowski[1]), sei $D_z = 0$. Da nun bei diesem Zustand ΔK wegen des geringen K_0 fast genau bestimmbar ist, so wäre, die Richtigkeit der Minkowski'schen Ansicht vorausgesetzt, wenn ausserdem die Traubenzuckerproduction gegen die Norm auf der Höhe des Diabetes nicht wesentlich verändert wäre, die Entdeckung des Pankreas-Diabetes durch v. Mering und Minkowski für die Erkenntniss des physiologischen Verhaltens der Kohlehydrate im Organismus nur zu vergleichen mit der für die Erkennung ihrer chemischen Constitution so folgenreichen Entdeckung des Phenylhydrazins durch Emil Fischer. Bezeichnet man mit G das Leberglykogen, mit Gg das gesammte Glykogen und diejenige N-Menge, welche bei normalen Ausscheidungsverhältnissen durch den Harn ausgeschieden worden wäre, die (siehe unten) mit der thatsächlich beobachteten nicht übereinzustimmen braucht, mit Nr (richtiger N), so ergibt sich die Bedeutung der folgenden weiteren Symbole von selbst: $G : N$, $Gg : N$, $\Delta G : N$, $\Delta Gg : N$, $\Delta Gg : Ng$, $\Delta Gg : Nr$, $\Delta Gg : Ngr$.

1) a. a. O. S. 102.

Digitized by Google

Das letztere Symbol würde also bezeichnen das Verhältniss der Differenz des Schluss- und Anfangsgesammtglykogengehaltes des Thieres zu derjenigen *N* Menge, die das wahre Maass des Eiweisszerfalles während des Versuches wäre.

Zuckerbildung aus Eiweiss und momentaner Stand der Glykogenfrage.

Es ist natürlich von der grössten Wichtigkeit, darüber klar zu werden, wie hoch der Bruchtheil Traubenzucker resp. Glykogen wohl sein kann, der aus zerfallendem Eiweiss hervorzugehen vermag.

Wenn man lediglich vom C-Gehalt des zerfallenden Eiweisses ausgeht, abzüglich des vom Eiweiss abzuleitenden C des Harns und Kothes, so könnten beim Hunde wohl Mengen von über 6 g Traubenzucker, und entsprechend Glykogen auf 1 N treffen.

Es ist ja a priori allerdings nicht wahrscheinlich, dass diese Grenze thatsächlich erreicht wird, aber so lange wir die oberen Grenzen der möglichen Zuckerbildung aus Eiweiss nicht über jeden erlaubten Zweifel genau kennen, sind wir wohl gezwungen, mit jener Eventualität zu rechnen.

Die Thatsache, dass Dextrose resp. Glykogen aus Eiweiss entsteht, ist für so mannigfache Verhältnisse des Stoffwechsels festgestellt, dass dies schon darum als normaler, stets stattfindender Vorgang gelten muss.

Bei Diabetes mellitus des Menschen kommen bekanntlich auch bei längerer Ernährung mit kohlehydrat-freien oder fast kohlehydrat-freien Eiweisskörpern recht beträchtliche Zuckerverluste im Harn vor, die einer anderen Deutung als Entstehung von Zucker aus Eiweiss kaum fähig sind.

Schlagend wurde diese dann durch v. Mering[1]) bei Phlorhizin-Diabetes des Hundes dargethan.

Bezüglich der quantitativen Verhältnisse, in denen bei diesen Versuchen v. Mering's Zucker aus Eiweiss zu entstehen schien, sind von verschiedenen Seiten Bedenken erhoben worden.

---

1) J. v. Mering, Ueber Diabetes mellitus. I. u. II. Zeitschr. f. kl. Med. Bd. 14 S. 405 u. f. Bd. 16 S. 431.

Digitized by Google

So machten E. Külz und A. E. Wright[1]) darauf aufmerksam, dass entgegen den anfänglichen Annahmen v. Mering's die Thiere noch recht erhebliche Glykogenmengen besitzen. So sagt auch z. B. Minkowski[2]): „Unter diesen Umständen sind die Beobachtungen mit dem Phlorhizin-Diabetes einstweilen noch nicht geeignet, uns über den Umfang der Zuckerproduction aus Eiweiss Aufschluss zu geben."

Soviel ist aber sicher, dass aus den Untersuchungen v. Mering's selbst, aus den Untersuchungen von Prausnitz[3]), endlich auch aus denjenigen von Ritter[4]) und mir am Carenz-Kaninchen die Thatsache endgiltig festgestellt wurde, dass bei Phlorhizin-Diabetes Zucker aus Eiweiss entsteht.

Meine und Ritter's Versuche am Carenz-Kaninchen erlauben auch ferner den Schluss, dass die Zuckerbildung aus Eiweiss bei Phlorhizin-Diabetes des Kaninchens schwerlich geringer sein dürfte wie z. B. beim Pankreas-Diabetes des Hundes. Es ist, abgesehen von den Versuchen von Ritter und mir, bisher noch wenig darauf geachtet worden, die Thiere unter constante Phlorhizinwirkung zu stellen, also etwa täglich zur gleichen Zeit, sowie in gleichen Dosen subcutan das Mittel anzuwenden, so dass mir die Untersuchung mit dem Phlorhizin noch nicht so ganz aussichtslos erscheint. Auch dürfte durch das Mittel noch weitere Aufklärung dann möglich sein, wenn es uns besser wie bisher gelingt, die Thiere auf bekannten Gesammt-Traubenzucker beziehungsweise Glykogengehalt zu Beginn des Versuches zu bringen, z. B. durch Strychnin.[5])

Dass beim Pankreas-Diabetes aus Eiweiss Zucker entsteht, kann nach der letzten klassischen Arbeit Minkowski's über diesen Gegenstand füglich nicht bezweifelt werden. Minkowski neigt

1) Zur Kenntniss der Wirkungen des Phlorhizins resp. Phloretins. Zeitschrift f. Biol. Bd. 27 S. 181 u. f.

2) Minkowski, a. a. O. S. 157.

3) Die Abstammung des beim Phlorhizindiabetes ausgeschiedenen Zuckers. Zeitschr. f. Biol. Bd. 29 S. 168.

4) Phlorhizinversuche am Carenz-Kaninchen. Zeitschr. f. Biol. Bd. 29 S. 256.

5) N. Zuntz, Ueber die Neubildung von Kohlehydraten im hungernden Organismus. Nach Versuchen von Stabsarzt Dr. Vogelius aus Fredericia. Verh. d. phys. Ges. zu Berlin. 10. III. 93, S. 10.

Digitized by Google

sich der Ansicht zu, dass das von ihm gefundene Verhältniss D:N = 2,9:1 nicht wesentlich überschritten werden kann, ohne dies jedoch als sicher auszusprechen. Ich gedenke auf diesen Punkt bei meinen Versuchen mit Milchzucker etwas näher einzugehen (siehe auch oben).

Weitere Beweise für die Entstehung von Zucker aus Eiweiss lassen sich bezüglich der Glucuronsäure-Ausscheidung der Thiere beibringen.[1])

Letztere Versuche haben noch eine gesteigerte Beweiskraft erhalten durch den Nachweis Nebelthau's[2]), dass wenigstens bei der Zufuhr von Chloralhydrat das Glykogen des Organismus nicht nur nicht ab-, sondern noch zunimmt, und hiermit kommen wir zu einer sehr wichtigen Kategorie von Versuchen, die vor allem von Külz und Nebelthau angestellt worden sind, nämlich zu Versuchen über Glykogensteigerungen ohne Nahrungszufuhr.

So hatte Karl Voit[3]) einmal gefunden, dass winterschlafende Murmelthiere eine überraschend grosse Anhäufung von Glykogen zeigen, und daraus den Schluss gezogen, dass sich bei den winterschlafenden Murmelthieren das Glykogen auf Kosten des zerfallenden Eiweisses bilden möge.

Die Beweiskraft dieses Befundes wurde von Külz[4]) bestritten, die Thatsache selbst aber, dass beim Schlafe, wenigstens beim künstlichen durch Narkotika der Glykogengehalt der Thiere eine unzweifelhafte Steigerung erfährt, hat sich gerade durch aus Külz' Schule hervorgegangene Experimente glänzend bestätigt.

Ich habe selbst einmal bei einem Kaninchen nach viertägiger Carenz durch Paraldehyd in der Leber 1,99 g Glykogen erhalten (15 h.).

---

1) H. Thierfelder, Ueber die Bildung von Glukuronsäure beim Hungerthier. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 10 S. 163.

2) Nebelthau, Zur Kenntniss der Glykuronsäurebildung während der Carenz. Zeitschr. f. Biol. Bd. 28 S. 130. — Derselbe, Zur Glykogenbildung in der Leber. Bd. 28 S. 138.

3) K. Voit, Ueber die Wirkung der Temperatur der umgebenden Luft auf die Zersetzung im Organismus der Warmblüter. Zeitschr. f. Biol. Bd. 14 S. 118.

4) Külz, Ueber den Glykogengehalt der Leber winterschlafender Murmelthiere und seine Bedeutung für die Abstammung des Glykogens. Pflüger's Arch. Bd. 24 S. 74.

Digitized by Google

Zu den merkwürdigsten Versuchen, die in dieses Gebiet fallen, gehört aber der Nachweis von Külz[1]), dass z. B. blosse Harnstofflösung eine Anhäufung von Glykogen zu bewirken im Stande ist. Külz bemerkt darüber:

„In welcher Weise diese Wirkung des Harnstoffs zu Stande kommt, darüber ist man einstweilen nur auf Vermuthungen angewiesen. — Der Harnstoff könnte als solcher direct auf das Lebergewebe in einer zur Zeit noch unverständlichen Weise einwirken. — Es wäre ferner möglich, dass ein Theil des eingeführten Harnstoffs im Darmkanal in kohlensaures Ammon übergeht, und die vermehrte Glykogenbildung auf die Wirkung des Ammoniaks zurückzuführen ist."

Nebelthau[2]) zeigte dann weiter, dass die mannigfaltigsten N-haltigen Körper Glykogen-Steigerung in der Leber hervorzurufen vermögen.

Hier möchte ich bemerken, dass vielleicht die Steigerung des Eiweisszerfalles nach Verabreichung von kohlensaurem Ammoniak zur Erklärung dienen kann.

Endlich wird die Bildung von Traubenzucker bezgl. Glykogen aus Eiweiss durch die äusserst exacten Fütterungsversuche von Külz[3]) über diesen Gegenstand wohl über jeden Zweifel gestellt.

Alle diese Fälle, in welchen also die Bildung von Dextrose-Molekülen aus zerfallendem Eiweiss nachgewiesen wird, als Ausnahmsfälle anzusehen, denen eine normale Entstehung nicht correspondirt, eine Annahme, der Pflüger geneigt scheint (oder schien?)[4]), ist doch wohl nicht angängig. Sie lassen sich zwanglos nur mit der Vorstellung vereinigen, dass die Zucker- bezw. Glykogenbildung aus zerfallendem Eiweiss ein auch in der Norm vorkommender Process ist; dass eine normale Traubenzuckerquelle für den Organismus nach dem heutigen Stande unserer Kennt-

1) E. Külz, Beiträge zur Kenntniss des Glykogens. Festschr. d. med. Fakultät zu Marburg. 1890. S. 95.

2) a. a. O. Siehe dort auch die Kritik der älteren Versuche von Röhmann.

3) a. a. O. Marb. Festschrift.

4) Pflüger's Arch. Bd. 51 S. 320.

Digitized by Google

nisse auch eine normale Fettquelle bedeutet, sei nur nebenbei erwähnt.

Mustert man nun von der so gewonnenen Erkenntniss aus frühere Glykogenversuche, so bleibt ja zunächst bestehen, dass diejenigen Stoffe, die früher gar keine oder nur eine sehr unbedeutende Glykogenzunahme erkennen liessen, wohl nicht als Glykogenbildner angesprochen werden können, dass aber diejenigen, welche zu Glykogenanhäufung führten und nach der Natur der Sache keinen sicheren Beweis dafür liefern, dass dieses Glykogen aus dem verfütterten Material stammt, uns auch heute nicht als Beweis gelten können, dass aus diesen Körpern auch thatsächlich Glykogen entsteht. Es bedarf dazu solcher Versuche, in welchen die Glykogenmenge verglichen wird mit derjenigen Menge, die sich aus dem Eiweiss hätte bilden können, und es ist von vornherein klar, dass, je kleiner die gefundenen Glykogenmengen und je länger die Versuchszeit, bezw. je grösser der Eiweisszerfall, um so weniger ein Schluss möglich erscheint auf die thatsächliche Bildung von Glykogen aus dem verfütterten Material. Solche Versuche gestatten eigentlich nur Analogieschlüsse, wenn auf anderem Wege von einem anderen Körper, der sich ähnlich zu verhalten scheint, feststeht, dass er ein unzweifelhafter Glykogenbildner ist, sind aber dann auch mit der Unsicherheit der Analogieschlüsse behaftet, namentlich sofern diese auf ein positives Ergebniss hinzielen.

Der Beweis, dass Traubenzucker selbst in Glykogen übergehen kann im Organismus, wurde erst durch Erwin Voit geführt[1]), der analoge Nachweis für die Laevulose durch Karl Voit[2]) resp. seine Schüler, ein Ergebniss für Laevulose, das neuerdings insofern glänzende Bestätigung erfahren hat, als Minkowski[3]) zeigen konnte, dass die Laevulose im Organismus des entpankreasten Hundes unzweifelhaft in Traubenzucker übergeht und im Gegensatz zum eingeführten Traubenzucker selbst eine Glykogenanhäufung in der Leber bewirkt, was nach ihm als Beweis dafür betrachtet werden

1) Erwin Voit, Die Glykogenbildung aus Kohlehydraten. Zeitschr. f. Biol. Bd. 25 S. 543.

2) Ueber die Glykogenbildung nach Aufnahme verschiedener Zuckerarten. Zeitschr. f. Biol. Bd. 28 S. 257.

3) a. a. O. S. 158.

Digitized by Google

kann, dass die Umwandlung der Laevulose in Traubenzucker mit ihrer Ablagerung als Glykogen zusammenhängt.

Bei ihren Versuchen am Kaninchen und Huhn mit Milchzucker und Galaktose haben Karl Voit und seine Schüler den fundamentalen Unterschied recht in die Augen springend klargestellt, der zwischen Glykogenanhäufung bei diesen Zuckerarten im Verhältniss zu der bei Dextrose und Laevulose besteht.

Sie haben auch bei den grössten Dosen, die sie den Thieren noch ohne Störung beibringen konnten, keine entfernt so bedeutende Glykogenanhäufung gefunden wie bei jenen, so dass es Voit wahrscheinlich geworden war, dass der Kohlenstoff des hierbei gefundenen Glykogens nicht aus dem verfütterten Material herstamme.

Indes hatte für den Milchzucker K. Voit selbst resp. Lusk bei einem Versuche einmal einen Glykogenwerth gefunden, der sich mit dieser Annahme nicht besonders zwanglos vereinigen liess.

Er stand in dieser Richtung nahe an der Grenze der Erklärungsmöglichkeit.

Nun sind mittlerweile Versuche an Hunden von Minkowski[1]), Kausch und Socin[2]) veröffentlicht worden, welche die Voit'schen Vermuthungen nicht mehr so wahrscheinlich erscheinen lassen, als sie das vorher waren. Ich werde bei meinen Milchzuckerversuchen auf diese Frage näher eingehen, bemerke hier nur, dass die Möglichkeit, dass auch Milchzucker und Galaktose directe Glykogenbildner seien, von Voit nicht bestritten wurde.

Auf alle Fälle aber ist der Vorgang der Glykogenbildung bei Milchzucker und Galaktose auch dann noch toto genere verschieden von dem Vorgang bei der Glykogenbildung bei Traubenzucker und Laevulose.

Traubenzucker kann ohne weiteres als Glykogen abgelagert werden, bei Laevulose ist dies durch eine verhältnissmässig einfache Umlagerung möglich, wobei besonders zu betonen ist, dass dabei

1) a. a. O. S. 161.

2) Sind Milchzucker und Galaktose directe Glykogenbildner? Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 31 S. 398.

Digitized by Google

eine sogenannte stereometrische Umlagerung (eine Verkehrung der Lage der Atomgruppen bei irgend einem asymmetrischen Kohlenstoffatom in die Spiegelbildlage) nicht vorzukommen braucht.

Bei Milchzucker und Galaktose verhält sich die Sache anders. Im Milchzucker findet sich zwar immerhin ein fertig gebildetes Traubenzuckermolekül vor und scheint a priori die Abtrennung desselben von der Galaktose und Deponirung als Glykogen vom chemischen Standpunkt wenigstens äusserst einfach. Hierbei sehe ich natürlich von der Möglichkeit der Inversion im Darm ab. Allein diesem chemisch so einfach scheinenden Vorgang gegenüber sei daran erinnert, dass z. B. der Milchzucker mit den meisten, vielleicht allen Hefearten nicht gährt; die Hefezellen verstehen es also nicht, den Traubenzucker aus der Verbindung mit der Galaktose zu lösen. Es sei nebenbei erinnert an das analoge Verhalten so vieler Glykoside, die ebenfalls nicht gähren, obwohl sie ein Traubenzuckermolekül enthalten.

Etwas anders liegt die Sache bei der Galaktose. Letztere kann ohne Sprengung ihres Moleküles resp. ohne Veränderung ihres Charakters als einer Aldose einer Aldehydhexose nur mittels einer sogenannten stereometrischen Umlagerung in Dextrose übergehen, und da sei daran erinnert, dass solche Umlagerungen im Reagenzglas nur bei den Säuren der Zuckergruppe, nicht bei den Zuckern selbst beobachtet worden sind[1]) und auch hier nur unter ganz bestimmten beschränkenden Bedingungen. Hier ist also für die Umwandlung eine chemische Schwierigkeit gegeben, so dass man fast eher entweder an ein Zerstören, wenn man einmal überhaupt anzunehmen gezwungen ist, dass Galaktose zu Glykogen wird, und Wiederaufbau des Moleküls, oder jedenfalls an eine vorhergehende chemische Veränderung desselben vom chemischen Gesichtspunkt aus wenigstens eher als an eine stereometrische Umlagerung zu denken geneigt sein wird. Doch chemische Leichtigkeit und Schwierigkeit, die wir ja immerhin nur nach dem momentanen Stand unserer Kenntnisse zu beurtheilen vermögen, brauchen für die Vorgänge im Organismus natürlich nicht maassgebend zu sein. Wir kommen hierbei auf die

1) Wenigstens im grösseren Maassstabe. Kleinere Mengen Mannit entstehen z. B. bei der Reduction des Traubenzuckers.

Digitized by Google

Frage nach den Synthesen des Traubenzuckers im Thierkörper überhaupt. Die Möglichkeit derselben kann nicht geleugnet werden, und soll namentlich rücksichtlich des Glycerins, das durch E. Fischer[1]) im Reagenzglas synthetisch in inactiven Fruchtzucker übergeführt wurde, diese Frage als eine offene behandelt werden (siehe oben). Bekanntlich ist die Annahme, dass speciell Glycerin synthetisch im Körper zu Glykogen werden könne, schon sehr alt.

Auch mögen synthetische Processe ablaufen bei der Entstehung des Traubenzuckers aus Eiweiss.

Nur ist es nöthig, sich vor zu grosser Verallgemeinerung der Annahme solcher synthetischer Processe zu hüten.

Der Vortheil, den solche Vorstellungen im leichten Zusammenziehen sehr vieler Vorgänge unter einen Hut bieten, wird bedenklich überboten durch die Schwierigkeit, dann für die Specialfälle etwas zu erreichen.[2])

Auf alle Fälle erscheint es angezeigt, möglichst viele Zuckerarten und deren Derivate — und jeder Tag bringt uns ja fast in der heutigen Zeit neue — in ihrem Einfluss auf die Glykogenbildung zu prüfen. Je mehr sich dabei herausstellen sollte, dass es lediglich der allgemeine Zuckercharakter ist, von dem die positive Beeinflussung der Glykogenbildung abhängig ist und viel weniger das chemische Nahestehen zum Traubenzucker, desto ungezwungener dürfte die Annahme sein, dass die betreffenden Zuckerarten lediglich auf dem Wege sogenannter Ersparung zur Glykogenvermehrung führen. Doch muss natürlich bemerkt werden, dass ja auch die verschieden constituirten Zucker verschiedene ersparende Wirkungen ausüben könnten. Nur auf eines sei hingewiesen:

Traubenzucker und Laevulose einerseits, Milchzucker und Galaktose andererseits unterscheiden sich nicht bloss in Bezug auf die Grösse der Glykogenanhäufung nach ihrer Verfütterung, sondern auch in Bezug auf das Uebergehen in den Harn, und zwar ist die geringere Glykogenvermehrung verbunden mit dem stärkeren Uebertritt in den Harn.

1) Synthese der Mannose und Laevulose, Ber. d. d. chem. Ges. Bd. 23 S. 388, 1890.

2) Man vergleiche die Ansichten Pflüger's: Ueber die synthetischen Processe und die Bildungsart des Glykogens im thierischen Organismus. Pflüger's Arch. Bd. 42 S. 144 u. f.

Digitized by Google

Versuchsanordnung.

Bei meinen Versuchen beabsichtigte ich einmal die Feststellung des Einflusses, den die betreffende Zuckerart auf die Glykogenbildung im Organismus besitzt, sodann wollte ich untersuchen, wie sich dieselbe rücksichtlich des Uebergehens in den Harn und endlich bezüglich der Resorption im Darm verhalte.

Auch war darauf das Augenmerk zu richten, ob nicht etwa eine der untersuchten Zuckerarten die Bedingungen zur Zersetzung im thierischen Organismus gar nicht fände.

Bei den am weitesten durchgeführten und am besten gelungenen Versuchen geschah daher Folgendes:

Wenn es sich um ein Kaninchen handelte, wurde das Thier einige Zeit vor Beginn des eigentlichen Versuches katheterisirt. Die Blase wurde durch wiederholtes Ausspülen von dem bis dahin darin enthaltenen Harn befreit. Kurz vor Beginn des Versuches wurde abermals katheterisirt und ausgespült, der so gewonnene Harn behufs Ermittelung des Eiweisszerfalls des Thieres zur N-Bestimmung aufgehoben. Bei Hühnern habe ich in keinem Falle den N ermittelt. Die Injection der Zuckerlösung erfolgte beim Kaninchen mittels Schlundsonde am aufgebundenen Thiere. Dabei wurde der Kehlkopf eventuell auf einen Moment seitlich leicht zugedrückt und etwas nach oben von der Wirbelsäule weg gezogen. Man kann so das Eindringen der Sonde in die Trachea wohl ausnahmslos verhindern. Die Injection der Zuckerlösung erfolgte entweder in der Art, dass ich schliesslich noch mit destillirtem Wasser nachspülte, oder aber es geschah die Feststellung der injicirten Menge dadurch, dass später Schlundsonde und Spritze ausgewaschen und der Zuckergehalt der Waschflüssigkeit ermittelt wurde.

Bei Hühnern, die durch Einwickeln in Handtüchern widerstandsunfähig gemacht wurden, wurde bei fixirtem Kopf und ausgestrecktem Hals ein entsprechendes Stück gewöhnlichen Gummischlauchs von geeigneter Dicke bis in den Kropf geführt und nun entweder mit Hilfe eines Trichters die Lösung injicirt oder aber ich liess aus einer Quetschhahnburette eine genau bestimmte Anzahl Cubikcentimeter einer bekannten Lösung einfliessen. In diesen Fällen war der Gummischlauch natürlich schon vorher mit der betreffenden

Digitized by Google

Lösung gefüllt. Die Thiere wurden dann in Käfige gesetzt; nur in einem Falle wurde ein Huhn in der aus früheren Versuchen des Instituts bekannten Weise aufgebunden. Auch wurde meistens vor der Injection aus später zu erörternden Gründen die Temperatur des Versuchsthieres bestimmt. Ich bemerke, dass ich, da es mir ja weniger um die Feststellung der absoluten Werthe der Temperatur „des Kerns", sondern nur um die relativen Veränderungen derselben während des Versuchs zu thun war, bei den einzelnen Thieren stets in derselben Weise verfuhr, im Uebrigen aber rücksichtlich der Tiefe, bis zu welcher das Thermometer eingeführt wurde, kleine Schwankungen vorkamen. Während des Versuchs wurden die Kaninchen manchmal katheterisirt bezw. ihre Temperatur gemessen, am Ende des Versuches die Kaninchen durch Nackenschlag, die Hühner durch Einschlagen der Schädelhöhle getödtet. Bei Kaninchen wurde kurz vor dem Tode katheterisirt und die Blase ausgespült. Die Leber wurde so rasch wie möglich herausgenommen, meistens schnell gewogen und in siedendes Wasser geworfen, um im weiteren Veraufe nach R. Külz auf Glykogen verarbeitet zu werden. Ich bemerke, dass, da ich mit Rücksicht auf Erfahrungen von Carl Schmelz [1]) sowie auf andere im Institut und auch selbst gewonnene es für den Zweck meiner Untersuchungen für unnöthig gehalten habe, den Aschengehalt des dargestellten Glykogens durch besondere Analysen festzustellen, meine Angaben sich auf aschehaltiges Glykogen beziehen. Auch habe ich bei einem Theile der Versuche nicht bei 110°, sondern in dem vorzüglichen Trockenschrank von F. Soxhlet bei 100°—102° getrocknet.

In einigen wenigen Fällen wurde das Glykogen polarimetrisch bestimmt, indem nach der ersten Fällung dasselbe bei gewöhnlicher Temperatur getrocknet wurde; Glykogen plus Filter ward alsdann in einen Messkolben gebracht, zur Marke aufgefüllt, die Lösung polarisirt, von dem Gesammtvolumen das Gewicht des Trockenfilters abgezogen (siehe unten) und unter Zugrundelegung von $\alpha_D = 200{,}2$ mit Hilfe der ermittelten Drehung das Glykogen berechnet.

Der Darminhalt wurde bei einer grossen Anzahl der Fälle auf Zucker quantitativ untersucht, entweder für sich allein oder nach

1) Experiment. Kritik etc. Zeitschr. f. Biol. Bd. 25 S. 190.

Digitized by Google

Vereinigung mit dem während der Versuchszeit gelassenen Koth, bei Hühnern des angefallenen Harnkoths.

Ich verfuhr nicht in allen Fällen gleich hierbei, sondern änderte die ursprünglich eingehaltene Methode, welche im Wesentlichen in derselben Weise auch früher im Laboratorium gehandhabt wurde, nach und nach ab, wie es mir bequemer und zweckdienlicher erschien. Doch dürften alle so gewonnenen Resultate für meinen vorläufig lediglich orientirenden Zweck genügend genau sein. Die Bestimmung geschah nämlich im Princip so, dass der Darminhalt mit Alkohol übergossen wurde und zwar stets mit soviel, dass sich die klare alkoholische Lösung vom Ungelösten absetzte. In dieser verdünnten alkoholischen Lösung wurde in einem Theile (ursprünglich habe ich volumetrisch, später gewichtsanalytisch gearbeitet) der Zucker bestimmt und auf das Gesammtvolumen bezw. Gesammtgewicht berechnet. Anfänglich habe ich dabei den voluminösen Niederschlag, der nicht Lösung ist, vernachlässigt, später habe ich für ihn eine Correctur angebracht.

Da das dieser Correctur zu Grunde liegende Princip, von dem mir augenblicklich nicht bekannt ist, ob und in wie weit es früher schon gleiche Würdigung erfahren hat, vielleicht nicht ohne allgemeine Bedeutung ist, so möchte ich dasselbe an dieser Stelle in theoretischer Allgemeinheit discutiren.

Wenn irgendwie eine Substanz in einer Lösung gegeben ist, in welcher sich nicht gelöste aber imbibitionsfähige Körper befinden, so macht man, auch wenn sicher ist, dass diese in der Lösung schwimmenden Körper mit dem zu bestimmenden Stoff keinerlei chemische Verbindungen eingehen, dass sie denselben auch nicht in einer besonderen Weise anziehen, also keine sogenannten Adsorptionseigenschaften ihm gegenüber besitzen [1]), sondern sich lediglich mit einer Flüssigkeit imbibiren, von genau dem procentischen Gehalt wie die Flüssigkeit, in welcher die Niederschläge schwimmen, offenbar immer noch einen Fehler, wenn man von bestimmtem Gehalt des Filtrats, nun ohne Berücksichtigung der suspendirten Bestandtheile einen Schluss auf die Gesammtmenge des in dem be-

1) O. Lehmann, Molekularphysik. Leipzig, 1888. Bd. 1 S. 567 u. f.

Digitized by Google

treffenden Gemisch enthaltenen zu bestimmenden Stoffes machen will. Es ist aber klar, dass man auf folgende Weise zu einer genauen Bestimmung gelangen kann, wofern sich die namhaft gemachten Constanten mit unseren Methoden genau ermitteln lassen.

Gewicht des Niederschlages plus Lösung sei a, der Niederschlag plus einem beliebigen Theil der Lösung sei b, der Trockenrückstand von b, also das Gewicht der in der Flüssigkeit nicht gelöst enthaltenen Körper minus inbibirte Flüssigkeit plus dem Extractgehalt der inbibirten und nicht inbibirten Lösung in b sei c, der Extractgehalt der Lösung sei 100α %, endlich sei der gewichtsprocentische Gehalt der Lösung an dem zu bestimmenden Körper $= 100p$. Dann wird die Gesammtmenge des zu bestimmenden Körpers s gleich sein müssen

$$s = \left(a - \frac{c - b\alpha}{1 - \alpha}\right) \cdot p.$$

Hinsichtlich des Kaninchen-Darminhaltes, um den es sich bei uns hauptsächlich handelt, dürften die gemachten Voraussetzungen so weit erfüllt sein oder erfüllbar gemacht werden können, dass die noch möglichen Fehler sowohl für unsere Untersuchungen als auch für andere, z. B. Respirationsversuche, ausser Betracht bleiben. Der fehlerhafte Umstand, dass die imbibirte Lösung eine etwas andere Zusammensetzung hat wie die freie Lösung, dürfte sich jedenfalls durch Verdünnen der Lösung einerseits auf ein sehr grosses Volumen (also durch möglichst grosses a), andererseits durch möglichst hochprocentigen Alkohol (kleines α) jedenfalls auf ein Minimum herabdrücken lassen, das nicht mehr in Betracht kommt. Auch besteht wohl keinerlei Schwierigkeit, c und α eventuell durch Anwendung eines Vacuum-Trockenapparates mit aller wünschenswerthen Genauigkeit zu ermitteln.

Die Discussion der obigen Formel ergibt noch einige Specialfälle.

Ist zunächst p sehr klein, so ist klar, dass man den zweiten Bruch in praxi vernachlässigen darf. Man wird dies umsomehr dürfen, wenn auch noch c und α möglichst klein sind, d. h. wenn man den Kaninchendarminhalt mit sehr viel starkem Alkohol übergiesst, kann man natürlich schliesslich das Gewicht des nicht Gelösten überhaupt vernachlässigen. Höchstens hätte man statt der obigen die Formel $s = (a - c)p$, wenn p und c klein sind, d. h. es

Digitized by Google

genügt offenbar für weitaus die Mehrzahl der Fälle, wenn man den Kaninchendarminhalt mit mehreren Litern Alkohol übergiesst, auf einer grossen Nutsche abnutscht und einfach den Trockenrückstand des Abgenutschten in Abrechnung bringt von der Gesammtmenge.

Ich habe bei einigen Versuchen in dieser Weise verfahren und geglaubt, auf die Bestimmung von *a* und *b* verzichten zu können, obschon erstere im Soxhlet'schen Trockenapparat eine besondere Schwierigkeit wohl nicht geboten hätte.

Ich habe diese Methode speciell für Untersuchungen des Kaninchendarminhalts in einer gemeinschaftlich mit Herrn Dr. Flaum unternommenen Arbeit unter anderen Versuchen auf seine Richtigkeit zu prüfen gesucht. Wir fanden statt 10 g abgewogenen, chemisch reinen, zum Darminhalt eines Carenz-Kaninchens zugesetzten Traubenzuckers bei polarimetrischer Bestimmung von *p* 10,19 g, bei gewichtsanalytischer Bestimmung von *p* 10,16 g wieder, also ein Plus, bezogen auf den zu bestimmenden Zucker von nur 1,9%. Bei einigen älteren Versuchen habe ich auch *c* der obigen Formel vernachlässigt und statt *a*—*c* einfach *a* genommen. In neuerer Zeit ziehe ich vor, den Darminhalt nicht durch Ausstreifen, Aufschneiden, Abspülen etc. zu gewinnen, sondern ich werfe den ganzen Darm plus Inhalt zur Zerstörung aller im Darm sich entwickelnden Zersetzungsvorgänge, wie die Leber, sofort in kochendes bezw. heisses Wasser und schneide nach dem Erkalten den Darm auf, ohne die Darmstücke aus der Flüssigkeit zu entfernen. Es dürfte nicht schwer sein, durch einen Versuch zu erhärten, dass hierbei der in der Darmwand befindliche Zucker für meine Versuche keinen Fehler bedingt.

Ich behalte mir vor, die Anwendungsfähigkeit des obigen Princips für die Glykogenbestimmung, ohne Auswaschen des Niederschlages, für die Zuckerbestimmung im Blut etc. zu prüfen.

Die Ermittelung von *p* geschah in der Regel auf gewichtsanalytischem Wege nach Allihn nach Ausfällen von Nichtzuckerstoffen mit phosphorwolframsaurem Natron und HCl. Da aber nun nicht für alle untersuchten Zuckerarten solche Tabellen für die Allihn'sche Bestimmung ausgearbeitet sind und es mir selbst zur Ausarbeitung an der nöthigen Zeit mangelte, theils auch bei der

Digitized by Google

d-Mannose z. B. das zur Verfügung stehende Material mir für eine Allihn'sche Tabelle noch nicht hinreichend einwandsfrei erschien, so habe ich mich dazu z. B. der aus den Titrationszahlen berechneten Reductionszahlen bedient.

Es ist also p in sehr vielen Fällen nicht genau ermittelt, da wir ja durch die Untersuchungen von Soxhlet [1]) wissen, dass das Verhältniss zwischen Kupfer und Zucker nur ausnahmsweise ein mit der Concentration nicht wechselndes ist. Der hierdurch gemachte Fehler kommt aber für meinen orientirenden Zweck nicht in Betracht. Auch habe ich es in der Hand, auf Grund meiner Aufzeichnungen später die gewonnenen Resultate stets genau umzurechnen.

Man erhält so natürlich streng genommen nur den im Darmkanal verschwundenen Zucker. Ein Theil könnte ja im Darm durch Zersetzungsvorgänge der Zerstörung anheimgefallen sein. [2])

Das dürfte aber bei vergleichenden Untersuchungen weniger in die Wagschale fallen. Es müssten sich denn für eine besondere Zuckerart besondere günstige Zersetzungsbedingungen finden. [3]) Ich bemerke, dass ein Verschwinden durch Zersetzungsvorgänge für die schwerer angreifbaren Pentosen am wenigsten wahrscheinlich ist.

Auch im Harn habe ich den Zucker nach Allihn bestimmt. Auch hier machen aus dem oben angegebenen Grunde die mitgetheilten Zahlen nicht überall Anspruch auf absolute Genauigkeit. Ich bin aber in der Lage, nachträglich, wenn einmal Allihn'sche Tabellen ausgearbeitet sein werden, event. diese Genauigkeit auch für den Harn zu erreichen. [4])

Im Versuchsharn und in der Regel auch im Harn vor dem Versuch wurde nun ferner auch der N bestimmt, um die gefundenen Glykogenmengen mit dem Eiweisszerfall vergleichen zu können.

Ich habe also das Verhältniss $G : N$ ermittelt, während es natürlich theoretisch wünschenswerther gewesen wäre, $\Delta Gg : Ngr$

1) Journal f. prakt. Chemie. Bd. 21 S. 289.

2) Vergl. Zeitschr. f. Biol. Bd. 28 S. 279.

3) Siehe die Ansichten von Kausch und Socin über das Verhalten des Milchzuckers im Kaninchendarm. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 31 S. 402.

4) Für Rhamnose benutzte ich die Tabelle von B. Rayman und J. Kruis, Bull. de la soc. chim. de Par. 1887. Bd. 48 S. 634; für Arabinose und Xylose die Tabelle von W. E. Stone, Ber. Bd. 23 S. 3791.

Digitized by Google

zu bestimmen. Diese Ermittelung ist aber bei meiner Versuchsanordnung wohl unmöglich.

Während in längeren Perioden unter normalen Verhältnissen der N des Harns, wenn wir zunächst vom Koth-N absehen, ein genaues Maass für die Eiweisszersetzung darstellt, scheint, beim Kaninchen wenigstens, leicht durch mancherlei Einflüsse eine Stockung der Urinsecretion vorzukommen. Ich erinnere hier an den Phlorhizin-Versuch Carenz-Kaninchen III, den ich zusammen mit Ritter[1]) angestellt habe. Sodann erhielt ich einmal, bei einer Paraldehyd-Narkose, eine vollständige Anurie.[2]) Mangel an Trinkwasser scheint das Zustandekommen einer solchen Unterdrückung der Harnsecretion zu begünstigen. Ich bin daher zweifelhaft, inwieweit der während des Versuchs beobachtete N-Abfall im Verhältniss zur N-Ausscheidung vor dem Versuch auf einen eiweissersparenden Einfluss des Zuckers zurückgeführt werden solle. Zur sicheren Entscheidung dieser Frage, d. h. ob die im Folgenden untersuchten Zuckerarten eine Verminderung des Eiweisszerfalls herbeizuführen geeignet sind, halte ich Versuche, bei denen auch der N der nachfolgenden Tage controlirt ist, noch für durchaus erforderlich.

Es ist daher unter diesen Umständen oft nöthig, die Zuckerproduction während der Versuchszeit nicht allein mit dem N zu vergleichen, der in derselben wirklich im Harn beobachtet wurde, sondern auch mit derjenigen N-Menge, die voraussichtlich erschienen wäre, wenn die Zuckereinspritzung nicht stattgefunden hätte. Letztere lässt sich, wo die directe Bestimmung vor dem Versuch nicht ausgeführt ist, da es sich um Carenz-Kaninchen handelt, annähernd auf Grund des Körpergewichts schätzen. Ich bezeichne im Folgenden diesen N mit N_b (berechneten Harnstickstoff).

Natürlich muss auch der Möglichkeit Erwähnung geschehen, dass nicht völlig sicher ausgeschlossen ist, namentlich bei den dem thierischen Organismus gewöhnlich fremden Zuckerarten, dass nicht trotz thatsächlich verringerter beobachteter N-Ausscheidung doch ein etwas gesteigerter Eiweisszerfall während der Versuchszeit statt-

1) a. a. O.

2) Ueber den Zusammenhang mit Collaps wird Herr Dr. May einige Mittheilungen machen.

Digitized by Google

gefunden hätte. Auch hier ist sichere Entscheidung nur bei nicht getödteten Thieren möglich, bei denen nach der Zuckerinjection noch mehrere Tage der N verfolgt würde.

Nun bieten die Versuche allerdings noch gewisse andere Schwierigkeiten, die ihre Deutung zu erschweren resp. ihre Beweiskraft zu beeinträchtigen geeignet sind.

Nicht in allen Fällen gelang es, den Harn quantitativ mit dem Katheter zu erhalten. Manchmal war es nicht zu vermeiden, dass er sich mit dem Kothe vermischte. Darunter litt die Bestimmung der Mengen, die mit dem Harn ausgeschieden waren.

Endlich zeigt sich der Missstand, dass es bisher nicht genügend objective Criterien gibt, welche normale Versuche scheiden von gestörten. Die Einverleibung grösserer Zuckermengen ist nicht immer für die Thiere ein unschuldiger Eingriff. Es ist a priori durchaus nicht von der Hand zu weisen, dass die kleineren Mengen besser zu einer grösseren resorbirten Menge geführt haben würden, als die thatsächlich eingespritzte grössere, und ausserdem braucht natürlich bei der grösseren resorbirten Menge der Versuch nach anderer Richtung nicht „normal" zu sein.

Während nun bei der von mir am meisten beliebten Versuchsanordnung bei Kaninchen von ungefähr 3 kg 30 g Zucker und 15stündige Versuchszeit die Einfuhr von Rohrzucker, Traubenzucker, Laevulose andere Störungen als höchstens eine ganz minimale Diarrhoe (bei hohem Glykogengehalt der Leber) nicht bewirken, war dies für andere Zuckerarten doch nicht ohne weiteres feststehend, und wurde auch in diesen Fällen wiederholt ein gewisses Anlehnen der Thiere an die Wand bezw. den Boden des Käfigs bemerkt, was man bei Carenz-Kaninchen sonst nur äusserst selten zu beobachten Gelegenheit findet. In einigen Fällen steigerte sich dies bis zum vollständigen Hinlegen auf die Seite (so vor allem in Versuch mit Mannose I Kahlbaum).

Wie weit ein derartiges Verhalten der Versuchsthiere resp. die ihm zu Grunde liegende Ursache die Glykogenbildung in günstigem oder ungünstigem Sinne zu beeinflussen vermag, steht natürlich ohne weiteres nicht fest.

Immerhin ist dann aber die Thatsache von Interesse, dass die

Digitized by Google

dem Thiere für gewöhnlich fremden Zuckerarten Erscheinungen oder wohl richtiger Störungen hervorzurufen vermögen, denen man bei den bisher gewöhnlich verfütterten nur ausnahmsweise begegnet.

Bei der d-Mannose zwar kann man an Wirkungen von Nebenproducten denken, nicht aber bei den krystallisirten Pentosen.

Es ist daher auch aus leicht begreiflichen Gründen schwer, nun von einem bestimmten Versuch behaupten zu können, es handle sich um einen völlig normalen.

Ein Kennzeichen allerdings gibt es, das uns einigermaassen darüber objektiv belehrt, das ist die Verfolgung der Temperatur der Beobachtungsthiere. Dieses Hilfsmittel lernte ich schätzen im Anschluss an Versuche, die Herr Dr. Richard May über den Einfluss des Fiebers auf die Glykogenbildung etc. im hiesigen Laboratorium angestellt hat. Schon früher hat Külz in einwandfreier Versuchsanordnung gezeigt, dass Abkühlung der Thiere sehr rasch den Glykogenschwund bewirkt, und man kann die Sache so formuliren:

Ausgesprochene Collapstemperatur am Ende des Versuchs schliesst diesen auf alle Fälle als unbrauchbar aus zur Verwendung bezüglich der Frage der Glykogenbildung.

Dasselbe gilt von irgendwie stärkeren Temperaturabfällen; so ist eine Temperatur auch nur wenig unter 37° beim Kaninchen gegen Ende des Versuchs für die Verwendbarkeit desselben schon äusserst bedenklich. Ein geringer Temperaturabfall stellt sich übrigens vorübergehend in der Regel nach jeder Zuckerinjection ein, auch nach Rohr- bezw. Traubenzucker.

Ich habe mich daher bei den meisten Versuchen dieses Hilfsmittels bedient und auch im Folgenden die gefundenen Temperaturen mitgetheilt.

Es galt für mich, abgesehen von der Feststellung der Thatsache, die sich bei sämmtlichen Zuckerarten ergeben hat, dass sie nämlich geeignet sind, den Glykogenbestand über das Carenzmaximum der Leber hinaus zu erhöhen, lediglich festzustellen, ob sie, Isomaltose und d-Mannose z. B., dem Traubenzucker und der Laevulose in ihrer Wirkung an die Seite gestellt werden müssen oder, was für die Pentosen allerdings schon von vornherein, für mich wenigstens, festzustehen schien, wenn jenes nicht anzunehmen war, Anhaltspunkte zu

Digitized by Google

gewinnen, ob sie wesentlich ebenso oder nur wesentlich geringer die Glykogenbildung zu beeinflussen vermögen wie Galaktose z. B. und Milchzucker.

Es schien zweckmässig, auch noch einmal das schon so oft geprüfte Verhalten von Traubenzucker, Laevulose, Galaktose, Milchzucker mit Rücksicht auf die von mir gewählte Versuchsanordnung wenigstens mit je einem Versuch zu ermitteln.

Versuche mit Hexobiosen.

Versuch mit Isomaltose.

Die Isomaltose ist die erste synthetisch dargestellte, in ihrer Constitution als Disaccharid sicher erkannte und in der Form eines krystallisirenden Derivates isolirte Hexobiose.

Emil Fischer[1]) gelang es bei Behandlung des Traubenzuckers mit concentrirter Salzsäure in der Kälte aus den Producten ein neues Osazon zu gewinnen, das sich als isomer dem Maltosazon erwies.

Anfänglich schien es, als ob die gewonnene Biose einer ganz anderen Reihe angehöre als dasjenige Disaccharid, das man durch Abbau des Stärkemoleküls bis dahin erhalten hatte, und es schien die Entdeckung der Isomaltose keinen weiteren Schritt in der Richtung der Annäherung an die Stärke zu bedeuten.

Da fand C. J. Lintner[2]) aus dem Bier ein Osazon, dessen Schmelzpunkt merkwürdig übereinstimmte mit dem des Isomaltosazons, und heute wissen wir, Dank der weiteren Untersuchungen von Lintner, dass wir nicht, wie man früher allgemein glaubte, in der Maltose das nächste Disaccharid beim Abbau der Stärke zu sehen haben, wenigstens nicht ausschliesslich, sondern dass es vornehmlich Isomaltose ist, die bei der Einwirkung der Diastase auf Stärke neben Dextrin gebildet wird, und dass sich dieselbe namentlich im bayerischen Bier in reichlichem Maasse findet. Die Diastase verwandelt nämlich, zum grössten Theil wenigstens, die Stärke zunächst in Isomaltose und Dextrin, und erst durch weitere Einwirkung auf die Isomaltose wird letztere in die isomere Maltose umgelagert.

1) Synthese einer neuen Glykobiose. Ber. d. d. chem. Ges. Bd. 23 S. 3687.
2) Z. f. g. Brauwesen, 1891, S. 281.

Digitized by Google

Es steht fast zu vermuthen, dass auch die übrigen Fermente, welche Stärke diastatisch zu affiziren vermögen, also Ptyalin, Pankreatin, zunächst auch wohl Isomaltose bilden und die letztere dann mehr oder minder rasch in Maltose überführen.

Einschaltend möchte ich bemerken, dass es mir von höchstem Interesse schien, festzustellen, ob sich auch unter den Inversionsprodukten des Glykogens Isomaltose würde isoliren lassen. Ich habe daher unter Leitung des Herrn Professor C. J. Lintner und seines Assistenten Herrn Dr. Düll im gährungschemischen Laboratorium der hiesigen technischen Hochschule vor Jahresfrist einige Versuche mit Diastase-Einwirkung auf Glykogen angestellt, bei denen ich mich bemühte, möglichst diejenigen Bedingungen einzuhalten, welche bei der Stärke fast gar keine Maltose, und demgemäss auch aus den Inversionsproducten kein Maltosazon (Schmelzpunkt 188°) darstellen lassen.

Ich bemerke, dass es mir in keinem Fall gelang, ein Osazon zu erhalten, dessen Schmelzpunkt unter 180° lag (Schmelzpunkt des Isomaltosazons 150—153°). Nun habe ich aber die Versuche nur mit sehr kleinen Mengen anstellen können, da das Glykogen leider ein billiger Stoff nicht ist. Es sind daher die Versuche nicht ohne weiteres zu vergleichen mit den Versuchen Lintner's, der bei der Untersuchung der Diastase-Einwirkung ein halbes Kilo Stärke auf einmal zur Verarbeitung nahm.

Ich theile daher den Befund einfach mit, ohne aus ihm weitgehende Schlussfolgerungen ziehen zu wollen, möchte aber nicht unausgesprochen lassen, dass hier vielleicht ein constitutioneller Unterschied zwischen Glykogen und Stärke erkennbar zu Tage tritt. Es war nun zwar von vornherein wahrscheinlich, dass die Isomaltose nicht wesentlich anders die Glykogenbildung beeinflussen würde, wie die Stärke selbst; immerhin aber war es von Interesse, diese Annahme durch den directen Versuch am Thiere zu prüfen.

Durch Vermischen von 80,2 g eines Isomaltose-Syrups, den ich der Güte des Herrn Professor C. J. Lintner verdankte, der nach den Analysen desselben 63 % Isomaltose enthielt, frei von Traubenzucker war, und in dem höchstens noch kleine Mengen von Dextrin als Verunreinigung sich befanden, mit ca. 150 ccm Wasser wurde eine

Digitized by Google

Lösung von ca. 250 ccm hergestellt und von dieser Mischung 150 ccm einem männlichen Kaninchen nach viertägiger Carenz injicirt. Gewicht am Anfang des Versuches 3040 g, Anfangstemperatur 37,9 ° C. Da das Thier nach der Injection durchaus munter war, so wurde eine Stunde nach der ersten Injection der Rest der Isomaltosemischung dem Thier beigebracht. Fünf Stunden nach der ersten Injection war eine geringe Diarrhoe bemerklich, die bis gegen Ende des Versuchs anhielt. 8½ Stunden nach Beginn des Versuches wurde das Thier getödtet. Temperatur vorher 37,2 °. Eine kleine Menge des Harns ging verloren.

Leberglykogen = 3,866 g, d. i. 5,84 %, $G:N_b = c_a 7:1$. Es geht aus diesem Versuche im Zusammenhalt mit den Zahlen, die Karl Voit über analoge Versuche mit Maltose angegeben hat, hervor, dass die Isomaltose, per os verfüttert, unzweifelhaft als directer Glykogenbildner angesehen werden muss. Es wird dies weiterhin durch die Untersuchungen des Darminhaltes bestätigt, da sich aus demselben reichliche Mengen Phenylglukosazons darstellen liessen. In dem Harn befand sich jedenfalls nur eine ganz kleine Menge Zuckers, nach der Reduction bezogen auf Traubenzucker nicht mehr wie 0,3 g. Dem Verhalten der Osazone nach zu schliessen, war Traubenzucker und Isomaltose vorhanden. Doch steht im Versuchsprotocoll vermerkt, dass vielleicht eine minimale Verunreinigung durch den diarrhöischen Koth stattgefunden habe, so dass ich nicht sicher sagen kann, ob im Harn wirklich Isomaltose vorhanden war. Auf die Möglichkeit möchte ich aber hinweisen, da man ihr vielleicht auch einmal im Harn des Menschen begegnen wird.

Versuch mit Rohrzucker.

Mit Rohrzucker habe ich selbst keinen Versuch gemacht, doch hat mir Herr Dr. May gestattet, einen der von ihm angestellten Versuche mit 15stündiger Versuchszeit auch hier zum Abdruck zu bringen. Es ist derjenige, der an dem schwersten von ihm benutzten Kaninchen angestellt wurde und daher mit meinen übrigen am besten in Parallele gesetzt wird.

Es wurden erhalten nach Verfütterung von 30 g Rohrzucker und 15stündiger Versuchszeit bei einem 2402 g schweren Kaninchen

Digitized by Google

9,12 g, 10,29 % Leberglykogen, Gesammtzucker des Harns als Traubenzucker bestimmt 0,168 g.

Versuche mit Milchzucker.

Aus den früheren Versuchen von Külz, von Karl Voit und seinen Schülern war durchaus der Schluss zu ziehen, dass die nach Milchzuckerfütterung gefundene Mehrbildung von Glykogen nicht solche Werthe erreicht, als dem Kohlenstoffgehalt nach aus dem Eiweiss hätten entstanden gedacht werden können. Nur einen Versuch hatte Lusk unter Karl Voit's Leitung aufzuweisen, bei welchem die Menge des gebildeten Leberglykogens der für die Erklärung möglichen obern Grenze bedeutend nahe kam.

Minkowski hat in seiner Arbeit über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas diese Ansicht von der Grundlage aus angegriffen, dass bei Pankreas-Diabetes wenigstens nicht anzunehmen sei, das Verhältniss des ausgeführten im Harn erschienenen Zuckers:N könne 3:1 irgendwie erheblich überschreiten. Diese Frage erscheint weiterer Prüfung fähig und bedürftig.

Es soll nicht geleugnet werden, dass der so genaue Parallelismus zwischen N-Schwankung und der Zuckerausfuhr durch den Harn beim Diabetes mellitus nach Pankreas-Exstirpation durch die Annahme vorzüglich erklärt wird, zu der Minkowski geneigt ist, wenn er sie auch nur für wahrscheinlich hält, durch die Annahme nämlich, es werde ein constanter Bruchtheil des Eiweisses in Traubenzucker übergeführt, und da auf der Höhe des Diabetes kein Traubenzucker zersetzt werden könne, so werde er quantitativ ausgeschieden.

Es soll und kann nicht in Abrede gestellt werden, dass das unter dieser Voraussetzung stattfindende fast quantitative Wiedererscheinen des eingegebenen Traubenzuckers auf der Höhe des Pankreas-Diabetes wenigstens in einigen Fällen der Annahme Minkowski's günstig ist. Aber ich halte es doch für richtig, noch besonders scharf die Momente zu betonen, die der Annahme Minkowski's entgegenstehen. Ich will aber bemerken, dass an diese Einwände Minkowski selbst gedacht hat, meine Einwände auch

Digitized by Google

nur für die Annahme durchführen, dass die Zuckerbildung selbst durch die Zuckerinjection nicht beeinflusst wird. Ist die Zuckerzufuhr für den Organismus eine langsame und allmähliche, so ist es denkbar, dass beim entpankreasten Hund mit der stärkeren Zunahme des Zuckers auch eine nahezu proportionale stärkere Zersetzung stattfindet, während gleichzeitig auch die Zuckerausfuhr durch den Harn beiläufig proportional wächst. Eine solche möglichst gleichmässige Zuckerzufuhr ist im Organismus durch die fortwährende, allmähliche Entstehung von Zucker aus zerfallendem Eiweiss gegeben.

Gibt man jetzt dem Thiere plötzlich eine grosse Menge Zucker per os, so ist es doch wohl möglich, dass bei der extremen Zuckerüberfluthung der Organe die Zersetzung des Zuckers zwar auch noch steigt, aber bei weitem doch nicht in dem Maasse als die Zuckerausfuhr durch den Harn gesteigert wird, und es kann auf diese Weise zu einer der eingegebenen Menge fast gleichen Steigerung der Traubenzuckerausfuhr im Harn kommen, die natürlich zufällig auch einmal genau jenen Werth erreichen kann.

Wollte man die stärkere Zuckerzufuhr, wie sie durch stärkeren Eiweisszerfall stattfindet, nachahmen, so müsste man offenbar den Traubenzucker in möglichst kleinen Dosen möglichst gleichmässig über 24 Stunden vertheilt beibringen. Würden sich dann die von Minkowski beobachteten Verhältnisse noch zeigen, dann wäre allerdings die Ansicht desselben noch um vieles gesicherter.

Nun hat aber Minkowski darauf aufmerksam gemacht, dass im Darm die Gefahr besteht, der Traubenzucker könne in erheblichem Maasse durch fermentative Processe zersetzt werden, und er erklärt so auch wenigstens theilweise die seiner Ansicht nicht günstige Thatsache, dass ein Theil der eingegebenen Stärke, die auch nur sehr allmählich resorbirt wird, im Organismus des entpankreasten Hundes sicher verschwindet. Auch glaubt er ja, dass namentlich die bei Eiterungen zu beobachtenden Verminderungen der Zuckerausscheidungen aus dem Harn auf die Thätigkeit der Eiterbacillen zurückzuführen seien.

Doch ist dieses Bedenken Minkowski's zunächst doch auch nur eine Hilfshypothese, und wie er selbst an anderer Stelle sagt,

Digitized by Google

die Nichtzersetzbarkeit des Traubenzuckers auf der Höhe des Diabetes keineswegs bewiesen.

Namentlich glaube ich darauf eigens aufmerksam machen zu müssen, dass es seine besonderen Bedenken hat, den Zucker subcutan zu geben, da bei subcutaner Application des Traubenzuckers auch beim normalen Thier erheblich grössere Mengen in den Harn übergehen, als wie bei der Darreichung per os, und dass das Experiment dadurch im positiven Sinne nicht verwendbar erscheint.

Entsteht wirklich unabhängig von seiner ersparenden Wirkung aus Milchzucker im Organismus Dextrose, so muss es offenbar gelingen, bei möglichst geringem Eiweisszerfall und möglichst grossen Mengen Milchzuckers, D:N = 6:1, überschreiten zu lassen, denn die Menge Milchzucker, die Minkowski in seinem Versuche verfütterte, ist ja eine sehr geringe (50 g).

Hoffentlich bringen weitere Versuche, die ja auch Minkowski z. B. für Galaktose in Aussicht gestellt hat, bald die wünschenswerthe völlige Klärung.

Diese Klärung glauben zwar Kausch und Socin[1]) bereits gebracht zu haben. Sie fanden nach Milchzucker- und Galaktosefütterung bei Hunden nach 4—11 tägiger Carenz bei 24 stündiger Versuchsdauer recht ansehnliche Glykogenmengen in der Leber und in den Muskeln.

Sie sagen: „Die oben angeführten Versuche geben uns wohl die Berechtigung, die Resultate der Versuche Voit's und seiner Schüler, insoweit sie Milchzucker und Galaktose betreffen, als widerlegt anzusehen".

Von Widerlegung der Resultate kann wohl nicht gut die Rede sein, man könnte doch höchstens sagen, die Schlüsse Voit's und seiner Schüler seien widerlegt. Nun ist sicher, dass Kausch und Socin nicht etwa gefunden haben, Milchzucker und Galaktose verhalten sich wie Traubenzucker und Laevulose. In quantitativer Beziehung besteht eine Differenz, die, so besonders betont zu haben, das Verdienst Voit's und seiner Schüler bleiben wird.

---

1) a. a. O. S. 398.

Digitized by Google

Anders verhält es sich mit der Frage: Geht trotz des auffallenden Unterschiedes der Wirkungsweise Milchzucker und Galaktose in Glykogen über?

Ich gebe für alle vier Versuche zu, dass der Nachweis Gg:N > 6 erbracht ist, muss aber leugnen, dass dies auch für Δ Gg:Nrg in unanfechtbarer Weise geschehen ist, namentlich, wenn man die Möglichkeit gelten lässt, dass das Leberglykogen auf Kosten des Muskelglykogens sich vermehren könnte.

Besonders der Versuch mit Galaktose ist nicht so ganz klar und eindeutig. Hier wurden bei einem 11,4 kg schweren Hunde und 24stündiger Versuchszeit in der Leber 19,06 g, in der Muskulatur 20,35 g erhalten.

Külz und A. E. Wright[1]) fanden nach neuntägiger Carenz bzw. Phlorhizin-Darreichung noch 3,54 % Glykogen in der Leber. 10 g konnte also der Hund IV bei Beginn des Versuchs möglicherweise in der Leber haben. Aehnliches gilt von den 20 g, die in der Muskulatur sich vorfanden. Es konnte sehr wohl bei Beginn des Versuches noch mehr vorhanden gewesen sein (man vergleiche Versuch 10 von Külz und A. E. Wright[1]).

Ein Hund von 10 kg kann nach Voit 0,73 g Harnstoff im Hunger pro Kilo und 24 Stunden ausscheiden. Das gibt für einen Hund von 11,4 kg ca. 3,88 g Harnstickstoff.

Es ist allerdings zu beachten, dass der Eiweisszerfall vielleicht noch weiter durch die Galaktose herabgesetzt würde. Und doch ist Δ G:Nr vielleicht < 3.

Bei den Milchzuckerversuchen ist ein Einwand von Kausch und Socin selbst angegeben worden: „Ob im Darm des Hundes aus Milchzucker Traubenzucker abgespalten wird, ist leider nicht untersucht worden. Die Möglichkeit ist nicht ganz von der Hand zu weisen“.

Trotzdem glaube ich aber, dass die Versuche von Kausch und Socin zunächst den Uebergang von Milchzucker, dann aber auch weniger sicher (Analogieschluss!) von Galaktose in Glykogen im Thierkörper (beim Hunde) wahrscheinlicher erscheinen lassen. Aber Zweifel sind heute noch möglich. Ich habe zwei Glykogen-Versuche

1) Zeitschr. f. Biol. Bd. 27 S. 203.

Digitized by Google

angestellt, welche die Frage nach meiner Ansicht aber über das Bekannte hinaus nicht gefördert haben.

Zunächst habe ich, um einen Vergleich mit meinen übrigen 30 g-Versuchen zu haben, auch mit Milchzucker einen 30 g-Versuch am Kaninchen angestellt. Ich erhielt in 15 Stunden 1,866 g Glykogen. Das Thier bekam indess Diarrhoe. Einen Versuch mit wesentlich grösseren Mengen, ca. 15 g per Kilo Thier und 16 stündiger Versuchszeit, habe ich bei einem 32 kg schweren Hund angestellt, der zehn Tage gehungert hatte. Der Milchzucker wurde dem Thier in der Weise beigebracht, dass der ein feines Pulver darstellende Zucker mit wenig Wasser zu einer Art Knödel geformt und dem Thier eingeschoppt wurde. Es gelang so ohne grosse Mühe, dem Thier zunächst (6 Uhr Abends) 300 g beizubringen. Nach einigen Stunden (9 Uhr Abends) wurden demselben abermals ca. 50 g beigebracht und am andern Morgen gegen 6½ Uhr abermals eine grössere Menge von 120 g. Ganz wurde diese Menge nicht mehr aufgenommen. Gegen Morgen trat Diarrhoe auf, die sich namentlich kurz vor Schluss des Versuches steigerte. Im übrigen war das Thier aber durchaus munter und jedenfalls keine Spur von Collaps vorhanden.

Es gelang leider nicht, den Harn der Versuchszeit quantitativ zu erhalten, so dass ich den N aus dem Harn vor der Versuchszeit berechnen musste. Er kann natürlich kleiner gewesen sein. Das Leberglykogen beträgt 28,698 g · G : Nb = 6,431 : 1. Muskelglykogen = 0,46 %

Aus dem, was oben über die Erfahrungen von Külz und Wright mitgetheilt worden ist, erhellt, dass durch diesen Versuch der Beweis Δ Gg : Nr > 6 nicht erbracht ist.

Ich bemerke aber, dass es für mich keinem Zweifel unterliegt, dass bei der analogen Wiederholung des Versuchs mit Trauben- oder Fruchtzucker wesentlich höhere Glykogenwerthe resultiren würden.

Versuche mit Hexosen.

Versuch mit Traubenzucker.

Ein Kaninchen (4 tägige Carenz, 2834 g) erhält ca. 30 g Traubenzucker und 60 ccm Wasser. Nach 15 Stunden wurde das Thier

Digitized by Google

getödtet. Temperatur zu Beginn des Versuchs 38,4 °, am Ende desselben 38,9 °; während des Versuches geringe Diarrhoe, Harn aber vollständig mit dem Katheter erhalten. In demselben kein Zucker.

$$G = 6{,}979, \quad G:N = 10:1.$$

Versuche mit Lävulose.

Einem männlichen Kaninchen, 2884 g schwer, wurde nach 4 tägiger Carenz 22 g reinste krystallisirte Lävulose beigebracht, von der, wie sich nachher ergab, auffälligerweise 6,65 g während der 15 stündigen Versuchszeit nicht resorbirt wurden.

Temperaturen: 39,4 bzw. 39,0 °. Glykogen gefunden 2,57 g, procentisch 4,75. Im Harn kein Zucker.

Dieser Versuch wurde lediglich deshalb angestellt, um einen Vergleich mit einem der unten zu beschreibenden Mannose-Versuche zu haben.

Einem Kaninchen (Endgewicht 2781 g) wurden nach 4 tägiger Carenz 27,59 g Schering'sche Lävulose beigebracht. Dieselbe wurde fast vollständig resorbirt.

Temperaturen: 39,25 bzw. 38,8 °. Geringe Diarrhoe während des Versuchs. Leberglykogen 5,305 g; $G:N = 7{,}11:1$. Der Harn wurde nicht ganz vom Koth getrennt erhalten. Der Harn der ersten beiden Stunden enthielt keinen, der mit etwas diarrhöischem Koth verunreinigte, etwa 0,2 g Zucker.

Versuche mit Galaktose.

Einem männlichen Kaninchen wurden nach 4 tägiger Carenz 31,1 g Galaktose, in Wasser gelöst, beigebracht. Anfangsgewicht 2769 g. Temperaturen: 37,55 bzw. 37,6 °. Nach 15 Stunden wurde das Thier getödtet. Diarrhoe.

Glykogen 2,994 g, im Harn 3,7 g Zucker. $G:Nb =$ ca. $3:1$.

Einem männlichen Kaninchen wurde nach 4 tägiger Carenz eine Mischung von 28,63 g Galaktose plus 60 g Wasser eingespritzt. Während der Versuchszeit keine Diarrhoe. Temperaturen: 38,8 bzw. 38,2 °. Endgewicht 2715 g, 15 stündige Versuchszeit, Leberglykogen 3,588 g. Im Darm waren 1,92 g, resorbirt 26,72 g, davon im Harn 6,54 g. N der Versuchszeit 0,922 g.

Digitized by Google

G : N = 3,9 : 1. Der Unterschied gegen Lävulose und Traubenzucker tritt in diesen Versuchen zu Tage.

Ueber die Frage nach dem Uebergang von Galaktose in Glykogen ist schon beim Milchzucker das Nöthige gesagt. Er ist heute noch nicht sicher bewiesen. Findet er statt und geschieht dies auf dem Wege einer stereometrischen Umlagerung (siehe die Bedenken dagegen oben), so wäre, sollte man meinen, es wahrscheinlicher, dass diese nur an einem asymmetrischen C-Atom nicht an dreien Platz greift.

Es wären damit zwei von den vier für Galaktose heute noch möglichen Symbolen ausgeschlossen. Wollte man kühn sein, so könnte man dasjenige Symbol für das wahrscheinlichere halten, bei welchem die Umlagerung am nächsten an der Aldehydgruppe stattfinden müsste.

Versuche mit Mannose.

Gorup-Besanez[1]) erhielt durch Oxydation von Mannit Producte, die er als einen einheitlichen Zucker auffasste und mit dem Namen Mannitose belegte.

Dafert[2]) zeigte, dass diese Mannitose grösstentheils Lävulose war, dass aber daneben noch ein oder mehrere andere zuckerartige Körper vorkommen. Es gelang Emil Fischer[3]) mit Hilfe seines Phenylhydrazins einen neuen Zucker aus den Oxydationsproducten des Mannits in Form seines schwer löslichen Hydrazons zu isoliren, den er gemeinschaftlich mit Jos. Hirschberger später des Näheren untersuchte[4]).

Es stellte sich heraus, dass der neue Zucker in besonders naher Beziehung zum Traubenzucker und Fruchtzucker stand, wie das aus den jetzt völlig ermittelten Symbolen einfach erhellt. Indem ich rücksichtlich des Näheren dieser Configurationsformeln auf

1) Lieb. Ann. 118, 273.

2) Zeitschrift des Vereins für Rübenzuckerindustrie, 1884.

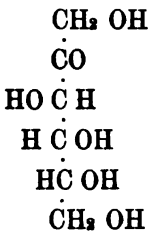
3) Verbindungen des Phenylhydrazins mit den Zuckerarten. II. Ber. d. d. chem. Ges. Bd. 20 S. 831, 1887.

4) Ueber Mannose. Ber. d. d. chem. Ges. Bd. 21 S. 1805, Bd. 22 S. 365, 1155, 3218.

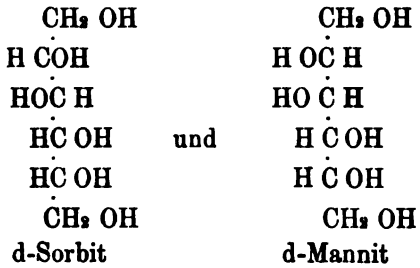
Digitized by Google

die Arbeiten E. Fischer's[1]) selbst verweise, theile ich über das Verhältnis der drei Körper d-Mannose, d-Glucose und d-Fructose einiges mit.

Die Lävulose unterscheidet sich von Mannose und Traubenzucker, die zu ihr in einem gewissen genetischen Verhältniss stehen, dadurch, dass sie eine Ketose darstellt, die ein asymmetrisches Kohlenstoffatom weniger hat als die beiden zu ihr gehörigen Aldosen d-Glucose und d-Mannose. Reducirt man die Lävulose mit Natriumamalgam[2]), so wird aus der Ketose ein sechsatomiger Alkohol. Dasjenige Kohlenstoffatom, welches den Ketoncharakter zeigte, wird durch diese Umwandlung asymmetrisch, und dementsprechend finden sich in annähernd gleicher Quantität[3]) zwei sechsatomige Alkohole in der Reactionsflüssigkeit, der d-Sorbit und d-Mannit.



liefert:



d-Sorbit d-Mannit

Durch Oxydation der einen endständigen Alkoholgruppe des d-Sorbits geht dieser in den Traubenzucker; der d-Mannit in die d-Mannose über[4]).

---

1) Ueber die Configuration des Traubenzuckers und seiner Isomeren. II. Ber. d. d. chem. Ges. Bd. 24 S. 2683 u. f., 1891.

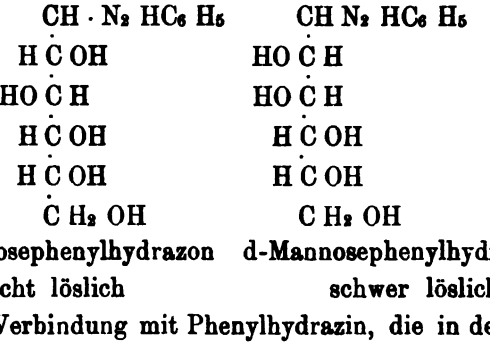
2) E. Fischer, Reduction des Fruchtzuckers. Ber. d. d. chem. Ges. Bd. 23 S. 3684, 1890.

3) Ibid. S. 3686.

4) Sicher allerdings bisher nur für die letztere ausgeführt.

Digitized by Google

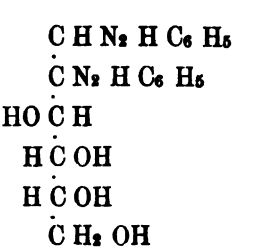
Traubenzucker, d-Glucose und d-Mannose unterscheiden sich durch ihre in der Kälte entstehenden Hydrazinverbindungen, ihre Hydrazone von einander:



d-Glucosephenylhydrazon — leicht löslich

d-Mannosephenylhydrazon — schwer löslich

während die Verbindung mit Phenylhydrazin, die in der Wärme entsteht, das Osazon für d-Glucose, d-Mannose und d-Fructose ein und derselbe Körper ist.



Nachdem E. Fischer und Jos. Hirschberger die d-Mannose bereits isolirt und ihre Eigenschaften kennen gelernt hatten, zeigte es sich, dass es sich um einen Zucker handelte, der in der Form eines complicirten Anhydrits eine weite Verbreitung im Pflanzenreich hat.

So fanden Tollens und Gans[1]) bei der Inversion von Salepschleim die d-Mannose, und Reis[2]) zeigte endlich, dass die sogenannte Reserve-Cellulose, die sich in den mannigfaltigsten Samen mit verdickten Zellwänden, namentlich aber in den Samenknollen von Phytelephas macrocarpa, in der Steinnuss, findet, bei der Inversion eine von der Dextrose verschiedene Hexose liefert.

Die Reserve-Cellulose geht durch starke Säuren zunächst in einen dextrinartigen, linksdrehenden Körper, Seminin, über. Letzterer

1) Ber. d. d. chem. Ges. Bd. 21 S. 2150, und Liebig Ann. Chem. Pharm. S. 249, 245.

2) Landwirthschaftl. Jahrb. 1889, „Ueber die Natur der Reserve-Cellulose und ihre Auflösungsweise bei der Keimung der Samen".

Digitized by Google

liefert bei weiterer Hydrolyse einen Zucker, den Reis Seminose nannte, der aber nichts anderes als d-Mannose ist.[1])

Der Zucker bekam also alsbald auch ein besonderes pflanzenphysiologisches Interesse. Die drei Zucker d-Mannose, d-Glucose und d-Fructose waren nun auch noch weiterhin dadurch ausgezeichnet, dass sie alle drei mit Presshefe leicht gährten.

Ich bin in der Lage, zu dieser Frage bemerken zu können, dass alle drei Körper in sterilisirter Lösung im Gegensatz zu Galaktose durch eine Reincultur von Saccharomyces apiculatus vergährt werden. Anfangs hatte ich zwar mit Saccharomyces apiculatus negative Resultate. Als ich aber eine geeignete Nährlösung zusetzte, trat alsbald lebhafte Gährung ein, die in wenigen Tagen beendet schien. Durch die Reduction liess sich nachweisen, dass die d-Mannose jedenfalls zum weitaus grössten Theil verschwunden war.

Von jenen drei Zuckern stand nun rücksichtlich der oben genannten Versuche von Erwin Voit und von Karl Voit und dessen Schülern fest, dass zwei im Organismus des höheren Thieres in reichlichster Weise Glykogenanhäufungen bewirken und dieses Glykogen unzweifelhaft aus dem verfütterten Material stammt.

Es hatte unter diesen Umständen einen ungemeinen Reiz[2]) und war von grösstem Interesse, festzustellen, wie sich die d-Mannose im höheren Tier verhalten würde. Leider steht diesen Versuchen eine sehr bedeutende Schwierigkeit entgegen.

Das ist nämlich der Umstand, dass es bisher noch nicht gelungen ist, die d-Mannose krystallisirt zu erhalten, und dass z. B. selbst bei Präparaten, die von denselben Forschern in derselben Weise gewonnen sind, Schwankungen von α_D zwischen 12,96—14,36, also beiläufig 10% vorkommen können.[3])

Dabei sind diese letztere Zahlen nach einer Methode gewonnen, bei der das Ausgangsmaterial eine crystallisirte Verbindung des Zuckers, das Hydrazon, war.

---

1) E. Fischer und Jos. Hirschberger. Ber. d. d. chem. Ges. Bd. 20 S. 1155, 1881.

2) Auf die nicht eindeutigen Versuche von Schuster u. Liebscher, Der Nährwerth der Steinnussspähne (Landw. Jahrb. Bd. 19 S. 143—148), gehe ich nicht näher ein.

3) E. Fischer und Jos. Hirschberger, Ueber Mannose. III. Ber. d. d. chem. Ges. Bd. 22 S. 3219, 1889.

Digitized by Google

Vergleicht man aber die aus dem Hydrazon nach der Methode von Emil Fischer hergestellte Mannose mit der durch einfache Hydrolyse von Steinnussspähnen gewonnenen, so treten noch viel gewaltigere Differenzen auf.

So gibt Reis für seinen Syrup[1]) an, dass 0,137 g wasser- und aschefreie Substanz seiner Seminose 0,193 g Cu ergeben, also 100 : 140,8, während sich aus den Angaben E. Fischer's und Jos. Hirschberger's ein Verhältniss etwa von 100 Zucker : 204,23 Cu ergibt.

Man sieht, dass es sich hier vorläufig noch um erhebliche chemische Schwierigkeiten handelt, wenn eine genaue Aufklärung des Verhaltens der Mannose im Organismus, die ja doch für das höhere Thier, namentlich wenn nur kleine Mengen zur Verfügung stehen, sich nur auf quantitative Versuche stützen kann, herbeigeführt werden soll.

Ich habe sowohl Versuche gemacht mit Mannose aus Steinnussspähnen durch einfache Inversion hergestellt, als auch mit solcher aus dem Hydrazon.

Den glattesten Versuch erzielte ich dabei mit einem Präparat, das Herr Professor E. Fischer die grosse Liebenswürdigkeit hatte, mir für diesen Zweck zur Verfügung zu stellen. Zwei Versuche stellte ich an mit zwei Präparaten von Mannose, die von C. A. F. Kahlbaum als Mannose aus dem Hydrazon geliefert waren. Zwei weitere Versuche machte ich endlich mit einem von mir selbst aus dem Hydrazon dargestellten Präparate. Diese Darstellung habe ich vorgenommen in dem für solche Zwecke so vorzüglich eingerichteten Laboratorium der landwirthschaftlichen Centralversuchsstation in der hiesigen technischen Hochschule, wobei ich mich der vielfachen Unterstützung des Herrn Prof. F. Soxhlet, sowie seines Assistenten, Herrn Dr. A. Scheibe, zu erfreuen hatte. Daselbst sind auch von mir sämmtliche auf diese Arbeit bezüglichen polarimetrischen Bestimmungen (Halbschattenquarzkeilapparat von Schmidt und Hänsch) ausgeführt worden. Ich bemerke, dass ich mit den folgenden Versuchen die Frage nach dem Verhalten der d-Mannose im Organismus noch nicht für abgeschlossen halte, und dass ich

1) a. a. O. S. 752.

Digitized by Google

noch weitere Mengen des Zuckers mir aus dem Hydrazon darstellen und noch weitere Versuche anstellen werde.

Meine ersten Versuche machte ich mit einem Präparate, das durch einfache Hydrolyse der Steinnussspähne gewonnen war. Ich suchte Kaninchen und Hühnern solche Mengen beizubringen, wie Voit und seine Schüler gethan hatten und so die Frage in einem kurzdauernden Versuche zu entscheiden. Jedoch gingen die Thiere an Collaps zu Grunde. Ich beabsichtige daher, diese Versuche mit reinerem Material zu wiederholen.

Nun ging ich zu Versuchen mit kleinen Dosen über. Die Zuckerwerthe sind mit Hilfe des Hydrazons berechnet. Das reichliche Uebergehen in den Harn war alsbald zu constatiren. Auch gelang es mir nicht, in den Inversionsproducten des angefallenen Glykogens d-Mannose nachzuweisen.

Versuche mit durch Hydrolyse aus Steinnussspähnen dargestellter Mannose.

1. Einem Huhn wurde nach 2½ täg. Carenz ca. 10 g Mannose in 40 ccm Lösung beigebracht. Nach 12 Stunden wurde dasselbe getödet. Endgewicht 848 g. Leberglykogen absolut 0,508 g, 2,6%.

2. Einem Kaninchen (2387 g) wurde nach 4 täg. Carenz circa 26 g Mannose beigebracht. Getödtet nach 8 Stunden. Das Thier war am Schlusse des Versuchs durchaus munter. Keine Diarrhoe. Im Harn waren mehr als 1,725 g Mannose, die mit Hilfe des Hydrazons bestimmt wurde. Leberglykogen: 0,883 g, procentisch 1,6.

3. Einem Kaninchen von 3652 g Gewicht wurden am 4. Tage der Carenz 28,3 g Mannose beigebracht. Nach 15 Stunden getödtet. Leberglykogen 1,496 g, procentisch 2,0. Während des Versuches Diarrhoe. Der Harn wurde nicht quantitativ erhalten.

4. Bei einem vierten Kaninchen, das nach Einverleibung von 32,4 g Mannose nach 12 Stunden starb, wurden im Blasenharn 1,33 g Mannose mit Hilfe des Hydrazons bestimmt.

Versuch mit Mannose aus dem Hydrazon.

(Präparat des Hrn. Prof. Emil Fischer.)

Wie schon oben erwähnt, hatte Herr Prof. Emil Fischer die Güte, mir etwas Mannose, die in seinem Laboratorium hergestellt war, für meinen Versuch zu überlassen.

Digitized by Google

Ich habe von diesem Syrup nur möglichst wenig auf die Analyse verwenden wollen und daher lediglich eine Reductionsbestimmung nach Allihn ausgeführt und unter Berücksichtigung der Titrationsresultate E. Fischer's und Jos. Hirschberger's auf d-Mannose berechnet.

Ich bemerke, dass ich Grund zur Annahme zu haben glaube, dass auf diese Weise die verfütterte Zuckermenge etwas zu niedrig bestimmt wurde und verweise im Uebrigen auf das, was ich oben gesagt habe.

Bei dem analogen Versuch mit der kleineren Menge Lävulose, bei der noch weniger zur Resorption gelangte, war die Glykogenmenge absolut und procentisch entschieden grösser.

Einige Tropfen flüssigen Kothes wurden vom Thier während des Versuchs entleert. Ganz vorübergehend wurde die Neigung des Thieres, sich anzulehnen, beobachtet. Im Uebrigen war der Versuch tadellos, so weit sich das Verhalten des Versuchsthieres beurtheilen lässt.

Einem männlichen Kaninchen mit Anfangsgewicht von 3560 g, Gewicht bis zum Beginn des Versuches 2970 g, wurden nach 4täg. Carenz 23,50 g Mannose verfüttert (berechnet aus der Reduction 1 g Cu = 0,4896 g Mannose). Resorbirt wurden 17,6 g, in den Harn gingen über 2,48 g. Leberglykogen = 1,816 g, procentisch 2,85; G:N = 1,78:1. Temp. 38,2 resp. 37,8°.

Versuche mit Mannose

von Kahlbaum.

Ich habe von C. A. F. Kahlbaum zwei nach Angabe der Firma aus dem Hydrazon dargestellte Präparate bezogen, von denen bezügl. des ersten die Firma selbst bemerkte, es sei nicht rein.

Bei Verfütterung von ca. 30 g Mannose dieses Präparates nach dem Extractgehalt erhielt ich 3 g Leberglykogen. Der Versuch schien also sofort in voller Uebereinstimmung mit den Galaktoseversuchen zu sein. Nun wurden aber nur 16,4 g resorbirt, so dass der Versuch eher für ein Verhalten nach Art der Lävulose spräche, bezügl. der Glykogenbildung wenigstens. Das scheint um so mehr der Fall zu sein, als es mir nicht gelang, dem Extractgehalt ent-

Digitized by Google

sprechende Hydrazonwerthe zu erhalten. Allerdings fiel die Verbindung nur schmierig aus.

Ganz verwickelt in der Deutung wird aber der Versuch durch den Umstand, dass das Thier gegen Ende desselben geradezu in Narkose lag. Es lag völlig auf einer Seite anscheinend moribund. Das war es aber thatsächlich nicht; denn aus dem Käfig herausgenommen, sträubte es sich sehr heftig. Auch die Temperatur sprach dagegen. Dass Narcose die Glykogenbildung zu beeinflussen vermag, steht fest (siehe oben).

Nichtsdestoweniger ist gerade dieser Versuch es, der mich trotz der geringen Reinheit des Präparates am meisten dazu veranlasst, mir in meinen Behauptungen über die Grösse der Beeinflussung der Glykogenbildung durch Mannose Zurückhaltung aufzuerlegen.

Ein mit meinem zweiten reineren Präparate von Kahlbaum angestellter Versuch stimmt zu den übrigen.

1. Einem männlichen Kaninchen wurden nach 4tägiger Carenz — Schlussgewicht 3056 g — 29,76 g Mannose[1]) Kahlbaum I verfüttert. Resorbirt wurden 16,4 g. Im Harn erschienen 4,306 g. Temperaturen 38,8° bezw. 38,2°. Im Koth war so gut wie nichts. Leberglykogen 3,082 g, procentisch 4,01. G : N = 3,07 : 1.

2. Einem Kaninchen wurden nach 4½ tägiger Carenz — Endgewicht 2570 g — ca. 30 g Mannose Kahlbaum II mit etwa 60 g Wasser injicirt. Das polarimetrisch bestimmte Glykogen war 2,16 g = 3,6%; Temperaturen 38,5° bezw. 36,9°, bei tiefer eingeführtem Thermometer 37,4°.

3. Mit demselben Präparate von Kahlbaum stellte ich auch zwei Versuche an mir selbst an, indem ich einmal 3,36 g, ein zweites Mal sogar 12,6 g Mannose, aus dem Hydrazon berechnet, zu mir nahm. Keinen der in der Folgezeit untersuchten Harne reducirte Fehling'sche Lösung. Sofern nicht ein Zufall gewaltet hat, zeigte sich bei der grösseren Dosis eine geringe purgierende Wirkung.

Man erinnere sich dabei an das Verhalten des Mannits.

Versuche mit von mir selbst aus dem Hydrazon dargestellter Mannose.

Durch die Güte des Herrn Professors Soxhlet hatte ich Gelegenheit, mir in dessen Laboratorium selbst d-Mannose aus dem

1) Nach dem Extraktgehalt.

Digitized by Google

Hydrazon nach Emil Fischer darzustellen. Ich bin von den von Emil Fischer und Joseph Hirschberger angegebenen Vorschriften nur in einigen unbedeutenden Punkten abgewichen, die aus der Darstellung selbst erhellen werden.

Die Steinnussspähne habe ich zunächst mit Hilfe einer durch Wassermotor betriebenen Mühle zu Pulver gemahlen; dann wurden dieselben mit dem doppelten Gewicht 6 %iger Salzsäure in Porzellantöpfen übergossen und letztere in grössere Emailgeschirre auf geeignete Unterlagen gestellt. Innerer Topf und Emailgeschirr wurden mit je einem Deckel zugedeckt. Im äusseren Topf befand sich etwa bis zur halben Höhe des inneren Wasser, welches durch einen untergesetzten Brenner im Kochen erhalten wurde.

Auf diese Weise geht die Invertirung sehr bequem vor sich. Man hat nur nöthig, von Zeit zu Zeit, etwa stündlich einmal, das Gemisch im inneren Topf tüchtig durcheinander zu rühren.

Nach 6 Stunden wurde einfach colirt. Bei der Leichtigkeit, mit der die mir zur Verfügung stehende Mühle die Steinnussspähne vermahlte und bei der Billigkeit des Ausgangsmaterials konnte ich auf das Abpressen und Auslaugen des Rückstandes füglich verzichten.

Aus den neutralisirten Inversionsflüssigkeiten gewann ich das Hydrazon dadurch, dass ich nach Zusatz von Wasser und Alkohol in die verdünnte 50% Alkohol enthaltende Lösung freies Phenylhydrazin gab.

Das langsam und fast weiss auskrystallisirende Phenylhydrazon wurde abgenutscht, zunächst mit Alkohol-Aether gewaschen, dann wiederholt in viel Wasser fein vertheilt und abermals abgenutscht.

Da das Präparat deutlich krystallinisch und fast aschefrei war und nur eine ganz minimale Färbung erkennen liess, so glaubte ich, auf das Umkrystallisiren verzichten zu dürfen, zumal das Präparat hierbei stets gelblicher gewonnen wurde. Nur wenn es im Reagenzglas durch sehr kurzes Erwärmen gelöst und dann durch sehr rasches Abkühlen wieder ausgefällt wurde, fiel es auch fast wieder weiss aus. Ganz reines Hydrazon dürfte aber völlig weiss sein.

Nachdem ich zuerst die Methode einige Mal mit kleineren Mengen geübt hatte, trug ich 300 g des so gewonnenen Mannose-Phenylhydrazons in 1200 g Salzsäure von 1,19 spez. Gew. ein, liess 15 Minuten bei gewöhnlicher Temperatur stehen und kühlte die

Digitized by Google

Masse in einer Kältemischung. Alsdann wurde über Glaswolle abgenutscht, zum dreifachen Volumen mit Wasser verdünnt, mit angeschwemmtem reinem Bleicarbonat neutralisirt (das reinste des Handels wurde von mir vorher noch wiederholt in grossen Mengen Wasser fein vertheilt und durch wiederholtes Decantiren und Vertheilen noch eigens gereinigt).

Die Flüssigkeit wurde vom Chlorblei abgenutscht, mit reinem Barytwasser alkalisch gemacht und wiederholt mit sehr viel Aether extrahirt. Dann wurde mit Kohlensäure neutralisirt und das Filtrat vom Baryumcarbonat mit Flemming'scher Blutkohle entfärbt. Die von der Kohle abgenutschte Lösung wurde im Vacuumapparat auf ein kleines Volumen eingeengt, der Baryt mit Schwefelsäure ausgefällt, mit Bleicarbonat neutralisirt und das Filtrat abermals im Vacuum eingeengt, bis sich weiss-gelbliche Massen auszuscheiden begannen.

Alsdann wurde die Lösung mit dem mehrfachen Volumen heissen absoluten Alkohols übergossen, die alkoholische Lösung abgegossen und diese Prozedur mit neuen Mengen Alkohol so lange wiederholt, bis laut Ausweis der Drehung nennenswerthe Mengen Dextromannose nicht mehr übergingen.

Die Alkohol-Filtrate wurden durch Einleiten eines kräftigen Schwefelwasserstoffstromes in der Kälte von Blei befreit, der Schwefelwasserstoff durch längeres Einleiten des Luftstrahls der Gebläsepumpe verjagt.

Da es mir bei den ersten Versuchen nicht gelang, den Mannosesyrup hinreichend chlorfrei zu erhalten, so nahm ich den Ueberschuss an freier Salzsäure durch Behandeln mit Silberoxyd und Entfernen der minimalen Mengen gelösten Silbers mit Schwefelwasserstoff weg.

Zwar würde für unsere Versuche auch ein Neutralisiren mit Natronlauge genügt haben, da ja eine geringe Menge Cl Na doch wohl nicht schädlich für dieselben gewesen wäre. Ich gedenke bei meinen nächsten Darstellungen in diesem Sinn zu handeln.

Aus der alkoholischen Lösung wurde im Vacuumapparat der Alkohol verjagt und der Zucker resultirte sodann nach nochmaligem Behandeln mit etwas Flemming'scher Blutkohle als völlig farbloser, minimal sauer reagirender, süsser, wenn auch nicht reinsüsser

Digitized by Google

Syrup. Mit dem Extractometer gab er einen Extractgehalt von 34,6%, während sich aus dem Mittel zweier Bestimmungen aus dem Hydrazon ein Gehalt von 33,755% ergab. Der Syrup zeigte, auf Zucker aus dem Hydrazon berechnet, eine spez. Drehung von 14,1°.

1. Einem Kaninchen — Anfangsgewicht 3506 g, Endgewicht 3019 g — wurden nach 4täg. Carenz 101,2 g dieses Syrups beigebracht. Nach 15 Stunden wurde das Thier getödtet. Temperaturen: 39,1° bezw. 37,8°. Glykogen der Leber 1,887 g, 2,54%. N der Versuchszeit 0,469 g (beobachtet). G:N = 4,02:1. Aus dem N des Tages vor dem Versuch berechnet G:Nb = 2,15:1.

Die verfütterten, im Darm nicht resorbirten und resorbirten, sowie im Harn erschienenen Mengen zeigt die folgende kleine Tabelle:

	verfüttert	im Darm	resorbirt	im Harn
Syrup	101,20 g	39,97 g	61,23 g	—
Zucker a. d. Extract .	35,01 „	13,83 „	21,19 „	3,59 g
Zucker a. d. Hydrazon .	34,16 „	13,49 „	20,67 „	—

Nicht ganz die Hälfte des Syrups wurde bei Beginn des 15stündigen Versuchs, der Rest nach 6 Stunden injicirt. In den ersten 6 Stunden erschienen im Harn 0,93 g bezogen auf Extract, woraus unzweifelhaft hervorgeht, dass die Mannose beim Kaninchen leichter in den Harn übergeht als Traubenzucker und Lävulose.

2. Einem Huhn wurden nach 6tägiger (Kropf leer) Carenz 30 ccm Syrup, 11,95 g Mannose nach dem Extract enthaltend, verfüttert. Anfangsgewicht 1200 g, Schlussgewicht 850 g. Temperaturen: 40,6° bezw. 38,1°. Glykogen nach polarimetrischer Bestimmung 0,285 g. Der Temperaturabfall erscheint beträchtlich.

Aus diesen Versuchen scheint mir Folgendes sicher zu stehen:

1. Die d-Mannose bewirkt unzweifelhaft eine deutliche Glykogensteigerung.

2. Das entstehende Glykogen ist das gewöhnliche.

3. Die d-Mannose geht wesentlich leichter in den Harn über als Traubenzucker und Lävulose.

4. Die d-Mannose geht aber nicht so leicht in den Harn über wie die Pentosen (Arabinose, Xylose, Rhamnose siehe weiter unten) und auch nicht wie die Sorbose.

Digitized by Google

Diesen Sätzen möchte ich als höchst wahrscheinlich anschliessen:

die d-Mannose führt nicht zu solch bedeutenden Glykogensteigerungen wie Traubenzucker und Lävulose;

sie steht in ihrem Verhalten sowohl hinsichtlich des Uebergehens in den Harn, als auch bezüglich der Glykogenbildung am nächsten der Galaktose, wobei aber die Frage völlig offen gelassen werden soll, welcher von diesen beiden Zuckern, d-Mannose und Galaktose, die Glykogenbildung stärker beeinflusst.

Versuche mit Sorbose.

Ausser Traubenzucker, Lävulose, d-Mannose und Galaktose ist noch eine Hexose in den Kreis der Untersuchungen gezogen worden, deren Stellung im System auch heute noch nicht ganz klar ist. Es ist dies das Sorbin, besser Sorbinose oder Sorbose genannt.

E. Fischer, der zuerst das Osazon[1]) darstellte, zeigte durch genaue Analyse desselben, dass es sich hier um eine echte Hexose[2]) handelte, H. Kiliani und C. Scheibler erklärten sie für eine Ketose[3]). Sie gewannen aus derselben eine Trioxyglutarsäure[3]), die höchst wahrscheinlich identisch ist mit der aus Arabinose gewonnenen. Nun wurde damals die Trioxyglutarsäure nicht auf ihre Drehung untersucht, weil damals hierzu keine Veranlassung vorlag, so dass dieser Punkt noch nicht ganz sicher ist[5]).

Freund[6]) behauptet, dass die Sorbose ein Product des Sorbits sei. Als Ketonzucker müsste ihr dann, wofern es sich

---

1) Verbindung des Phenylhydrazins mit den Zuckerarten. Ber. d. d. chem. Ges. Bd. 17 S. 582, 1884.

2) Derselbe, Verbindung etc. II. Ber. d. d. chem. Ges. Bd. 20 S. 828, 1887.

3) Ueber die Constitution der Sorbinose. Ber. d. d. chem. Ges. Bd. 21 S. 3277.

4) Dieselben, Ueber die Constitution etc. S. 3279.

5) Ich bat Herrn Prof. Kiliani, mir gütigst etwas von der Säure zur optischen Probe zu überlassen. Derselbe konnte aber meiner Bitte aus Mangel an Material nicht willfahren.

6) Zur Kenntniss des Vogelbeersaftes und der Bildung der Sorbose. I. Mittheilung. Monatshefte f. Chemie Bd. 11 S. 560—578.

Digitized by Google

wirklich um d-Sorbit und nicht um einen isomeren Hexit handelt, folgende Formel zukommen:

$$\begin{array}{c} CH_2OH \\ \dot{C}O \\ HO\dot{C}H \\ H\dot{C}OH \\ HO\dot{C}H \\ \dot{C}H_2OH \end{array}$$

Auch Vincent und Delachanal[1]) erhielten durch Reduction Sorbit aus Sorbose.

Endlich theilt E. Fischer[2]) mit, dass synthetischer Sorbit aus d-Fructose denselben Schmelzpunkt zeigte wie natürlicher aus Sorbus ancuparia.

Wäre die Formel richtig, so müssten nach Analogie des d-Glucosazons d-Gulosazon und Sorbosazon identisch sein, also auch gleichen Schmelzpunkt haben. Dieser ist für d-Gulosazon bisher nicht bekannt. Für l-Gulosazon geben E. Fischer und Rud. Stahel[3]) 156° an (i-Gulosazon zwischen 157° und 159° [4]), während Sorbosazon bei 162°—164° schmilzt[5]).

Es lässt sich mit der obigen Formel nicht vereinigen, dass aus ihr die Trioxyglutarsäure I E. Fischer's und Oscar Piloty's[6]) ohne stereometrische Umlagerung entstände. Letzteres ist bei der geringen von H. Kiliani und C. Scheibler erreichten Ausbeute nicht ganz von der Hand zu weisen (s. a. a. O. S. 3279 Anm.). Es befindet sich also hier rücksichtlich der Stellung der Sorbose im System noch ein non liquet[7]). Wäre die Formel richtig, dann könnte die Sor-

1) Ueber die Reduction des Sorbins und die Oxydation des Sorbits. Compt. rend. Bd. 111 S. 51—53.

2) Reduction des Fruchtzuckers. Ber. d. d. chem. Ges. Bd. 23 S. 3685, 1890.

3) Zur Kenntniss der Xylose, Ber. d. d. chem. Ges. Bd. 24 S. 528.

4) E. Fischer und Richard S. Curtiss, Ueber die optisch isomeren Gulonsäuren. Ber. d. d. chem. Ges. Bd. 22 S. 1030.

5) E. Fischer, Verbindungen des Phenylhydrazins mit den Zuckerarten. II. Ber. d. d. chem. Ges. Bd. 20 S. 828, 1887.

6) Ueber eine neue Pentonsäure und die zweite inactive Trioxyglutarsäure. Ber. d. d. chem. Ges. Bd. 24 S. 4214, 1891.

7) Vergl. Victor Meyer und Paul Jacobsohn, Lehrb. d. org. Chemie, Leipzig. Bd. 1 S. 912.

Digitized by Google

bose, wenn ihre Ketongruppe reducirt und gleichzeitig die nicht benachbarte, endständige Alkoholgruppe oxydirt würde, ohne stereometrische Umlagerung in Traubenzucker übergehen[1]).

Glykogenversuche habe ich bisher nicht angestellt. Külz fand nach Einfuhr von 10 g bei 12stündiger Versuchszeit und 6tägiger Carenz bei Hühnern die Mengen, 0,8336, 0,5920, 0,9390, woraus man als wahrscheinlich ableiten könnte, dass die Sorbose Glykogenanhäufungen von der Grössenordnung hervorrufen kann, wie man sie nach Verabreichung von Galaktose erreicht.

Es war mir von grossem Interesse, zu wissen, wie sich die Sorbose rücksichtlich des Ueberganges in den Harn bei kleineren Dosen beim Menschen verhalten werde. Ich nahm daher 3 g eines Präparates, das ich der Güte des Herrn Professors Kiliani verdanke, 9^h Morgens. Der um 10^h gelassene Urin reducirte bereits Fehling'sche Lösung, der in den nächsten Stunden abgeschiedene, reducirte stark, der spätere nicht mehr. Auf meinen Wunsch nahm auch Herr Dr. Fr. Voit einige Dosen. Bei 0,25 g und 1 g war keine Zuckerausscheidung zu constatiren, bei 3 g verlief der Versuch im Wesentlichen wie bei mir.

Der Harn der ersten halben Stunde gab keine deutliche Reduction, der zweiten und dritten halben Stunde reducirte deutlich Fehling'sche Lösung. Der von der zweiten wurde auch mit Nylander'schem Reagens geprüft und ergab positives Resultat. Die gesammelten Harne, soweit sie nicht zu den Reagensglasproben benützt wurden, zeigten ($2^1/_2$ Stunden nach der Aufnahme) bei einem Volumen von 126 ccm im 2 dm-Rohr —1,0 —1,05 —1 Theilstriche Ablenkung, woraus sich, da die spec. Drehung der Sorbose zu —43,4 angegeben wird, eine Ausscheidung von etwas mehr als 0,5 g berechnet.

Die Sorbose ist meines Wissens die erste Hexose, für die ein so leichtes Uebergehen in den Harn constatirt wird. In Bezug auf Gährfähigkeit steht sie hinter der Galaktose zurück.

W. E. Stone und B. Tollens[2]) sagen darüber:

1) Eine mehr directe Umlagerung wie bei Lävulose ist wohl wegen der Entfernung der betreff. C-Atome von einander vom chemischen Gesichtspunkt durchaus unwahrscheinlich.

2) Gährungsversuche mit Galaktose, Arabinose, Sorbose u. anderen Zuckerarten. Liebig's Ann. d. Ch. Bd. 249 S. 265.

Digitized by Google

„Die Gährung der Sorbose war also mit der gewöhnlichen Bierhefe unvollständig und theilweise in anderer Richtung verlaufen als diejenige der Dextrose, doch folgt aus diesem Versuche, dass Sorbose leicht von obiger Bierhefe angegriffen worden ist. Das Verhalten der Sorbose zu reiner gezüchteter Hefe haben wir nicht untersucht."

Versuche mit Pentosen.

Die einfachen Pentosen sind Zucker mit fünf Kohlenstoffatomen, von denen drei sogenannte asymmetrische sind. In Folge dessen lässt die van t'Hoff'sche Theorie nicht weniger als acht einfache optisch aktive Aldosen unter den Pentosen zu, von welchen je zwei entgegengesetzte Drehung aufzuweisen haben. Durch Anlagerung von Blausäure, Verseifung und Reduction der entstandenen Carbonsäuren resp. der Lactone gehen die einfachen Pentosen in Hexosen über und ist z. B. aus der Arabinose, heute correct l-Arabinose, l-Mannose und l-Glucose auf diese Weise erhalten worden[1]). Die Pentosen scheinen im Pflanzenreich weit verbreitet vorzukommen in Form von Anhydriten, von Tollens Pentosane genannt. Aus solchen Pentosanen wurden bisher durch einfache Inversion Xylose und l-Arabinose gewonnen. Das Verdienst ihrer genaueren Erforschung gebührt namentlich H. Kiliani und B. Tollens. Die Aufklärung ihrer stereometrischen Configuration rührt von Emil Fischer her. Von ihm und Oscar Piloty[2]) wurde dann l-Ribose künstlich gewonnen, während die d-Arabinose neuerdings von A. Wohl[3]) durch Abbau des Traubenzuckers erhalten wurde.

Es sind also von den acht möglichen Formen bis jetzt vier bekannt; die Darstellung der übrigen nach dem heutigen Stande der organischen Chemie nur noch eine Frage der Zeit.

Ausser diesen Pentosen sind bisher noch Substitutionsproducte derselben gefunden worden, so z. B. die Rhamnose und die Fucose[4]), welche Methyl-Pentosen darstellen.

---

1) E. Fischer, Ueber die optischen Isomeren des Traubenzuckers der Gluconsäure und der Zuckersäure. Ber. d. d. chem. Ges. Bd. 23 S. 2611, 1890.

2) Ueber eine neue Pentonsäure und die zweite inactive Trioxyglutarsäure. Ber. d. d. chem. Ges. Bd. 24 S. 4220, 1891.

3) Abbau des Traubenzuckers. Ber. d. d. chem. Ges. Bd. 26 S. 740, 1893.

4) A. Günther und B. Tollens, Ueber die Fucose, ein der Rhamnose isomerer Zucker aus Seetang. Ber. d. d. chem. Ges. Bd. 23 S. 2585, 1890.

Digitized by Google

Was nun die Fütterungsversuche mit Pentosen angeht, so möchte ich historisch einflechten, dass pentosenhaltiges Material schon früher verfüttert wurde[1]). Die ersten Versuche mit freien Pentosen, von denen mir Kentnnis geworden ist, sind meines Wissens von Herrn Professor Emil Fischer selbst, bezw. gemeinschaftlich mit Herrn Professor J. Kunkel angestellt, aber nicht veröffentlicht worden, und zwar mit Rhamnose.

Später habe ich Versuche mit Rhamnose gemacht, während ungefähr gleichzeitig Ebstein und Salkowski[2]) Versuche mit Xylose und Arabinose anstellten. Ebstein findet bei diesen Versuchen das interessante Resultat, dass die Pentosen, eingegeben beim Menschen, in einer Weise in den Harn übergehen, die bisher von keiner Zuckerart bekannt war. Salkowski und ich fanden, dass die Pentosen — Salkowski (nach mir veröffentlicht) für Arabinose, ich für Rhamnose, Xylose und Arabinose — bei Kaninchen resp. Hühnern unzweifelhaft die Glykogenbildung positiv beeinflussen.

Ich habe Veranlassung, mich mit den Untersuchungen des Herrn Wilhelm Ebstein in Göttingen etwas eingehender zu beschäftigen, da der Genannte mich in etwas heftiger Weise in Virchow's Archiv angegriffen hat. In meiner kurzen Mittheilung „Fütterungsversuche mit Pentosen“[3]) hatte ich bemerkt: „Die Ansicht Ebstein's[4]), dass die Pentosen im Organismus nicht „assimilirt“ werden, ist mindestens nicht bewiesen, da in den bisherigen Veröffentlichungen der Nachweis, dass die eingegebenen Mengen Xylose und Arabinose quantitativ in den Ausleerungen wieder erscheinen, nicht erbracht ist“.

Dagegen hatte Herr Ebstein eine Notiz[5]) in Virchow's Archiv geschrieben, die mit folgenden Sätzen beginnt: „Herr

1) Siehe z. B. Arab. Gummi-Versuche von Külz. Festschrift. Erwähnt sei auch W. A. Stone, Ueber die Verdaulichkeit der Pentosekohlehydrate. Ref. in Chem. Centr. 1892, Bd. 1 S. 566.

2) S. u.

3) Sitzungsber. d. Ges. f. Morph. u. Phys. zu München 1893, H. I S. 28.

4) Wilh. Ebstein, Einige Bemerkungen über das Verhalten der Pentaglykosen (Pentosen) im menschlichen Organismus. Virch. Arch. Bd. 129 S. 406 u. f.

5) Wilh. Ebstein, Notiz über das Verhalten der Pentaglykosen (Pentosen) m menschlichen Organismus. Virchow's Arch. Bd. 132 S. 368.

Digitized by Google

M. Cremer hat mir die „Ergebnisse seiner Fütterungsversuche mit Pentosen“ zugeschickt, worin es heisst, dass meine Ansicht, dass die Pentosen im Organismus nicht assimilirt werden, mindestens nicht bewiesen sei, da in den bisherigen Veröffentlichungen der Nachweis, dass die eingegebenen Mengen Xylose und Arabinose quantitativ in den Ausleerungen wieder erscheinen, nicht erbracht sei. Herr M. Cremer hat sehr wohl gewusst, dass ich mich lediglich mit dem Schicksal der Pentosen im menschlichen Organismus beschäftigt habe, denn er hat den Titel meiner Arbeit citirt“.

Wenn es erlaubt ist, sich der Ausdrucksweise des Herrn Ebstein zu bedienen, hat also jedenfalls auch der Leser meiner Abhandlung sehr wohl gewusst, dass Herr Ebstein sich lediglich mit dem Schicksal der Pentosen im menschlichen Organismus beschäftigt habe, da er den Titel der Abhandlung des Herrn Wilh. Ebstein vollständig citirt gefunden hat. Mir kann also dann kein Vorwurf daraus erwachsen, dass das Wort „menschlich“, welches in der Anmerkung im Titel der Abhandlung des Herrn Ebstein steht, nicht auch noch pleonastischer Weise im Text sich vorfindet. Um aber Herrn Ebstein's Wünschen möglichst gerecht zu werden und ohne über das Unwahrscheinliche der Ansicht, es könne ein Zucker, der vom Menschen gar nicht „assimilirt“ würde, beim Pflanzenfresser Verwendung finden, nur ein Wort verlieren zu wollen, bitte ich den Leser, das Wort „menschlich“ noch nachträglich einzusetzen und den Satz noch einmal zu lesen:

„Die Ansicht Ebstein's, dass die Pentosen im menschlichen Organismus nicht „assimilirt“ werden, ist mindestens nicht bewiesen, da in den bisherigen Veröffentlichungen der Nachweis, dass die eingegebenen Mengen Xylose und Arabinose quantitativ in den Ausleerungen wieder erscheinen, nicht erbracht ist.“

Im weiteren Verlauf meiner kurzen Mittheilung ist mit keinem Wort mehr von Herrn Ebstein die Rede, sondern es sind in derselben lediglich Thatsachen mitgetheilt, ohne dass dieselben in bestimmter Beziehung zur ersten Bemerkung gesetzt sind.

Dem aufmerksamen Leser des Angriffs gegen mich dürfte daher wohl nicht entgehen, dass Herrn Ebstein jede thatsächliche Berechtigung zu seinen weiteren Sätzen fehlt.

Digitized by Google

Ich weiss wirklich nicht, wie Herr Ebstein dazu kommt, zu sagen: „Statt dessen hat Herr M. Cremer an Kaninchen, welche 4—5 Tage gehungert hatten, Pentosen verfüttert und mich dadurch zu widerlegen gesucht, dass er dabei eine gewisse, doch verhältnismässig recht geringe Vermehrung des Glykogengehaltes der Leber über das Carenzmaximum constatirte, und im Harn nur einen Bruchtheil der verfütterten Pentosen bei einer 15 bis 16 stündigen Versuchszeit nachweisen konnte."

Ich kann Herrn Ebstein die Versicherung geben, dass zur Zeit, als ich den Entschluss fasste, die Pentosen auf ihr Verhalten im Organismus zu prüfen, mir seine Bemühungen gänzlich unbekannt und dass dieselben bis dahin jedenfalls auf meine Entschlüsse ohne allen Einfluss geblieben waren.

Ich möchte nur kurz einmal skizziren, warum ich jenen Satz bezüglich Herrn Ebstein's Ansicht ausgesprochen habe. In seiner vorläufigen Mittheilung sagt Herr Ebstein[1]) wörtlich: „Diese Beobachtung veranlasst mich heute schon auf Versuche hinzuweisen, welche demnächst im Virchow's Archiv ausführlich veröffentlicht werden sollen, aus denen sich ergibt, dass nach der Einverleibung von Pentaglykosen (Pentosen), d. h, von Arabinose und Xylose die Ausscheidung derselben durch den Harn stattfindet."

Ich glaube, es war naheliegend, jetzt Versuche zu erwarten, bei denen gegebene Mengen vollständig in den Ausleerungen wiedergefunden wurden.

So interessant nun auch in der ausführlichen Publikation der Nachweis des sehr reichlichen Ueberganges dieser Körper in den Harn war, so ergab doch die Lektüre der Schrift des Herrn Ebstein in der oben angedeuteten Richtung (quantitatives Uebergehen betr.) eine Enttäuschung. Für mich wenigstens schien das Gegentheil bei der Lektüre der Versuchsprotokolle des Herrn Ebstein alsbald festzustehen.

Trotzdem finden sich in dieser Abhandlung die beiden folgenden

---

1) W. Ebstein, Vorläufige Mittheilung über das Verhalten der Pentaglykosen (Pentosen) im menschlichen Organismus. Centralblatt f. d. med. Wiss. 1892, No. 31 S. 577.

Digitized by Google

Sätze: „Die Versuche, welche wir beim Menschen mit Xylose angestellt haben, belehrten uns sehr bald, dass auch sehr kleine Mengen dieser Substanz nicht assimilirt werden.“ [1]) „Da sie (scil. Pentaglykosen) aber auch in sehr kleinen Dosen von den menschlichen Organismus nicht assimilirt zu werden scheinen“ — — —

Ich bemerke gleich, dass von einem quantitativen Uebergehen in den Harn gar keine Rede sein kann, sondern dass stets ein Bruchtheil der eingenommenen Pentosen auch beim Menschen verschwindet.

Nun weiss ich nicht, was Herr Ebstein unter „assimilirt werden“ versteht und bin daher momentan nicht in der Lage zu beurtheilen, ob Herrn Ebstein's Ausspruch möglicherweise nicht trotzdem richtig ist, von dem „nicht assimilirt werden“ nämlich. Was er aber auch darunter verstehen möge, bewiesen ist die in jenen Sätzen liegende Ansicht sicher nicht; abgesehen natürlich davon, dass Herr Ebstein etwa theilweises Uebergehen in den Harn auch bei den kleinsten Dosen allein schon mit dem Ausdruck „nicht assimilirt werden“ belegt. Dann hat allerdings weiteres Streiten keinen Werth.

Herr Ebstein hat nach meiner Ansicht nicht genügend darauf geachtet, wie empfindlich die Tollens'sche Pentosenreaction mit Phloroglucin und Salzsäure ist; z. B. scheint es Herrn Ebstein offenbar einen Beweis für seine Ansicht zu bilden, dass die Pentosen auch in kleinen Dosen nicht „assimilirt“ zu werden „scheinen“, weil sich nach Aufnahme von 50 mg in einer Harnportion der Versuchsperson die Xylosereaction erkennen liess.

Diese Pentosenreaction kommt nun, auch nach Untersuchungen des Herrn Ebstein, sehr häufig bei Personen vor, „die keine Pentaglykosen und, soweit ermittelt werden konnte, auch keine Muttersubstanz derselben vorher zu sich genommen hatten“.[2])

So fand er bei 14 Personen unter 22 die Reaction.

Vermuthlich haben die 14 Personen kein Bier getrunken, da sie ja nach Herrn Ebstein, soweit es sich ermitteln liess, keine Muttersubstanzen von Pentosen aufgenommen hatten. Nach den

1) a. a. O. S. 406.
2) Virchow's Arch. Bd. 129 S. 404.

Digitized by Google

Untersuchungen von Lintner und Düll[1]) ist aber eine Muttersubstanz der Xylose im Bier enthalten. Auch mussten die betreffenden Personen sich gerade damals auch im Uebrigen so ziemlich auf rein animalische Diät gesetzt haben.

Mir sind keine Personen zur Verfügung gestanden, die in den Verhältnissen gelebt hätten, in denen offenbar Herrn Ebstein's 14 von 22 Personen lebten.

Ich führe es aber darauf nicht zurück, dass es mir bisher nur einmal gelungen ist, eine Versuchsperson ausfindig zu machen, deren Harn die Pentosenreaction nicht sofort über jeden Zweifel deutlich zeigte. Es handelte sich um einen Harn, bei dem sehr rasch das ganze Spektrum rechts von *D* sich verdunkelte, auch als ich ihn mit Kohle behandelt hatte. Der Streifen, den ich einigemale deutlich zu erkennen glaubte, ist vermuthlich dadurch verdeckt worden. Ich sah den Streifen in diesem Falle aber deutlich in dem mit Bleiessig geklärten Harn. Ich habe in jedem anderen bisher untersuchten Menschenharn, wenn derselbe mit Flemming'scher Blutkohle geklärt war, auf folgende Weise den charakteristischen Absorptionsstreifen im Spectrum erhalten.

Etwa 5 ccm wurden mit dem gleichen Volumen concentrirter Salzsäure von 1,19 spec. Gewicht versetzt und eine kleine Menge Phloroglucin hineingegeben. Alsdann wurde die Flüssigkeit erwärmt bis zum beginnenden Kochen und nun abwechselnd vor den Spalt des Spectral-Apparates gebracht und abwechselnd nahe beim Kochen erwärmt. Stets trat der Absorptionsstreifen deutlich auf und zwar soweit ich bemerken konnte, an derselben Stelle des Spectrums, wo ihn auch Vergleichslösungen von reiner Arabinose und Xylose zeigten, während destillirtes Wasser an Stelle von Harn, oder Lösungen von Traubenzucker, Glykogen, Rohrzucker, unter denselben Umständen, ihn nicht erkennen liessen. Als Beleuchtungsquelle benutzte ich das Tageslicht.

Zur genauen Entscheidung der Frage, ob der auftretende Streifen wirklich identisch mit dem Xylose-Streifen ist, gehörte natürlich die genaue Bestimmung der Wellenlängen des Dunkel-

1) C. J. Lintner u. G. Düll, Ueber die chemische Natur des Gerstengummis. Zeitschr. f. ang. Chem. 1891, Heft 18.

Digitized by Google

heitsmaximums, die bei der Vergänglichkeit der Streifen keine so ganz einfache Sache ist, und die ich auch nicht versucht habe.

Wie schon bemerkt, habe ich bisher trotz vieler Bemühungen nur eine Versuchsperson gefunden, deren Harn die Reaction nicht sofort über jeden Zweifel deutlich gab. Ich fand dieselbe aber auch im Hundeharn nach Fleischfütterung sowohl wie beim Hungern. Ich fand sie im Harn des hungernden Kaninchens am 8. Tage der Carenz.

Ohne vorläufig meinen Befund verallgemeinern zu wollen und indem ich es für möglich halte, dass die anscheinenden Differenzen der Resultate vielleicht nur eine Differenz des Erwärmens und der angewandten Apparate ist, auf die es natürlich nicht unwesentlich ankommt, so glaube ich immerhin, dass die Resultate nicht erlauben, weitgehende Schlüsse aus dem Auftreten dieser Reaction zu ziehen, während man sie mit seinen Hilfsmitteln einige Stunden vorher nicht fand.

Ich bemerke und betone ausdrücklich, dass wir durch Tollens[1]) wissen, dass nicht nur Arabinose und Xylose, sondern auch die Glucuronsäure und ihre Paarlinge die Reaction geben und letztere doch möglicherweise in geringer Menge normale Harnbestandtheile sind. Endlich ist zu bemerken, dass, woferne man auf den charakteristischen Spectralstreifen sein Augenmerk richtet, derselbe für mein Auge noch vollkommen deutlich mit einer absoluten Menge von $^1/_{20}$ mg Arabinose auftreten kann, womit ich aber durchaus keine untere Grenze angegeben haben will.

Dass da das Auftreten der Spectralreaction im Harn — und wenn der Harn des betreffenden Menschen, was zu bezweifeln ich Veranlassung zu haben glaube, auch vorher die Reaction auf keine Weise gegeben hätte — doch kein Beweis dafür sein kann, dass auch nur der grössere Theil der 50 mg im Harn erschienen sei, ist doch klar. Wenn dies der Fall gewesen wäre, würde uns Herr Ebstein vermuthlich mit ganz anderen Worten das Experiment geschildert haben.

---

1) Wheeler und Tollens, Untersuchungen über das Holzgummi. Lieb. Annal. Bd. 254 S. 333 Anm., 1889.

Digitized by Google

Er nehme 50 mg Xylose, löse sie in 100 ccm Harn und lege sich Rechenschaft darüber ab, wie er dann wohl in seiner Ausdrucksweise über die Spectralreaction geurtheilt haben würde. Er dürfte ihr das Epitheton „stark" nicht vorenthalten haben.

Das Zurückkommen auf diesen Versuch, auch in dem Angriff auf mich in Virchow's Archiv, finde ich daher wenig glücklich.[1])

Ich gehe nun zur Besprechung der einzelnen Versuche über und bemerke, dass rücksichtlich des Uebergehens in den Harn die Sache bei den Pentosen einfach so liegt, dass während die Nieren Traubenzucker, Lävulose und in geringerem Maasse auch Galaktose, Milchzucker und Dextromannose gegenüber eine gewisse zurückhaltende Kraft besitzen, diese Eigenschaft der Nieren Xylose und Arabinose gegenüber einfach fehlt und zwar nicht nur beim Menschen, sondern auch beim Pflanzenfresser.

Versuch mit Xylose.

Mit Xylose besitze ich nur einen Versuch am Huhn, da krystallisirte Xylose zur Zeit im Handel nicht zu haben ist, und es mir selbst bisher an Zeit fehlte, dieselbe darzustellen.

Aus diesem Versuch am Huhn geht unzweifelhaft hervor, dass die Xylose ebenfalls entschieden positiv im Sinne der Külz'schen Definition die Glykogenbildung beeinflusst und unter Umständen ein recht beträchtlicher Bruchtheil derselben im Organismus des Huhnes verschwindet.

Einem Huhn von 1089 g Anfangsgewicht wurden nach 2½ tägiger Carenz (Kropf leer) 10,16 g krystallisirte Xylose beigebracht. Nach 12 Stunden wurde das Thier getödtet. Endgewicht 1002 g; Temperatur am Schlusse 41,4 °. Glykogengehalt der Leber 0,843 g. Trotz der kurzen Carenz muss die gefundene Glykogenmenge sogar als eine erstaunlich hohe im Vergleich zu den bei Arabinose und Rhamnose von mir bisher erzielten Resultaten betrachtet werden. Doch glaube ich nicht, dass dies z. B. auf einer specifischen Differenz der Xylose gegenüber der Arabinose beruht. Die Ausnützung des

1) Während Herr Ebstein bei Versuchen mit grösseren Mengen bemerkt, dass der Harn die Spectralreaction gab, sagt er in diesem Falle nur: „Der erste Harn . . . gab die Xylosereaction."

Digitized by Google

Mittels war allerdings eine sehr gute. Im vereinigten Darminhalt plus Harnkoth waren nur 2,2 g Xylose enthalten. Wieviel davon mit dem Harn ausgeschieden wurde, lässt sich nicht sagen; möglicherweise wurde also die Xylose vollständig resorbirt.

Versuche mit Arabinose.

Mit Arabinose habe ich je einen gelungenen Versuch am Huhn und am Kaninchen, sowie zwei am Menschen.

Einem Huhn wurden nach 2½ tägiger Carenz (Kropf leer, Endgewicht 1146 g) 9,88 g Arabinose beigebracht. Das bei diesem Versuch verwendete Präparat war weniger rein wie bei den übrigen Versuchen, bei denen die angewandte Arabinose laut Ausweis der Drehung $\alpha_{(D)} = 103{,}55^0$ für unsern Zweck jedenfalls hinreichend einwandsfrei war.

Es trat während des Versuchs Diarrhoe auf. Nach 12 Stunden wurde das Thier getödtet, in der Leber 0,278 g Glykogen.

Einem Kaninchen wurden nach 4tägiger Carenz eine Mischung von 30 g Arabinose und 60 g Wasser injicirt. Eingeführte Menge = 28,75 g. Nach 15 Stunden wurde das Thier getödtet. Endgewicht 2836 g. Temperatur 38,8 bzw. 38,6 °. Leberglykogen 0,928 g = 1,29 %. N : G = 1 : 1,23. Im Harn erschienen nach der Polarisation 4,34 g, nach der Reduktion 3,93 g, im Darm waren 8,74 g. Die verschwundene Menge ist offenbar zu beträchtlich, als dass man annehmen könnte, sie sei noch etwa in den Gewebsmassen des Thieres enthalten gewesen.

Als ich diesen Versuch wiederholen wollte, indem ich die Injection auf zwei Zeiten vertheilte, blieb das Thier nur nach der ersten normal während 8½ Stunden. In dieser Zeit gingen in den Harn über 1,3 g bei 15 g verfüttertem Zucker. Auf die zweite Injection trat nach einigen Stunden Collaps ein. Dasselbe Missgeschick widerfuhr mir bei Einverleibung von 10,5 g Arabinose bei einem Huhn nach 6tägiger Carenz. Obschon die Temperatur des Thieres zu Beginn des Versuches noch eine befriedigende war, — 40,15 ° — war das gesammte Verhalten auch schon vor dem Versuche etwas bedenklich.

Digitized by Google

Ich möchte, um das Bild zu vervollständigen, hier die Versuche Salkowski's[1]) noch mittheilen, so weit sie veröffentlicht sind.

„Im Ganzen kamen 7 Kaninchen, ausserdem noch ein Huhn zur Verwendung. — Es wurden stets 10 g in zwei Dosen von je 5 g, nur in einem Falle 15 g verabreicht. Die Untersuchung geschah 14 ½—19 Stunden nach der zweiten Dosis von 5 g. — etwa ⅕ wird unverändert durch den Harn ausgeschieden. — Die Quantität des Glykogens war sehr wechselnd von 0,595 im Minimum bis 2,058 im Maximum, 1,228 im Mittel."

Ich mache darauf aufmerksam, dass die Versuchsdauer wesentlich länger war als bei meinen Versuchen. Hierdurch ist die Möglichkeit einer reichlicheren Bildung von Zucker aus Eiweiss vielleicht gegeben, doch ist in der kurzen Mittheilung das Körpergewicht der Versuchsthiere nicht angegeben.

Uebereinstimmend mit Salkowski constatire ich, dass das Glykogen das gewöhnliche war. Es gab ebenso wie das bei der Xylose gewonnene auch nicht eine Spur von Pentosenstreifen im Spectrum bei Anstellung der Phloroglucinsalzsäure-Probe.

Obschon ich, wie ich oben gesagt habe, aus den Versuchsprotocollen des Herrn Ebstein die Ueberzeugung geschöpft hatte, dass Xylose und die sich ihr offenbar analog verhaltende Arabinose auch beim Menschen zum Theil die Bedingungen zur Zersetzung finden, so wollte ich doch dem Rate des Herrn Ebstein Folge leisten und seinen Versuch am Menschen wiederholen.

Abgesehen davon, dass mir grössere Mengen von Xylose nicht zur Verfügung standen, war aber die Arabinose wegen ihrer starken Drehung und ihrer dadurch gegebenen leichten polarimetrischen Bestimmung vorzuziehen.

Zwar schien ich hiezu nicht die geeignete Versuchsperson zu sein. Der Spectralstreifen, den mein Harn gab, hinderte ja wohl nach dem Obigen weniger; aber mein Harn hat die unangenehme Eigenschaft, wie so mancher andere, links zu drehen. Was das für eine linksdrehende Substanz ist, weiss ich nicht; ich beabsichtige, dieselbe resp. dieselben einmal gelegentlich zu isoliren.

---

1) E. Salkowski, Ueber das Verhalten der Pentosen im Thierkörper. Centralblatt f. d. med. Wiss. 1893, No. 11 S. 193.

Digitized by Google

Das Missliche war nur das: Die Pentosenreaction konnte ich als Endreaction zur sicheren Erkennung des Aufhörens der Arabinoseausscheidung gar nicht benutzen. Der Mangel jeglicher Drehung war auch nicht zu verwenden.

Nichtsdestoweniger konnte ich den Versuch doch bei mir wagen; denn ich glaubte, mir darüber klar zu sein, dass es sich nicht um Milligramme handeln würde.

Ich sammelte den Urin 30 Stunden vor Beginn meines Versuchs, nahm dann, auf 24 Stunden möglichst vertheilt, 25,1 g Arabinose und hob sowohl den Urin während der Versuchszeit als auch den einige Tage nachher auf. 17 Stunden nach beendigter Aufnahme der Arabinose reducirte der nunmehr gelassene Urin sicher nicht mehr. Wenn die Probe so angestellt wurde, wie man es bei einer Bestimmung nach Allihn zu thun pflegt, so war keine Kupferoxydulausscheidung zu bemerken. Der Urin hatte beiläufig dieselbe Linksdrehung angenommen, eher noch eine etwas stärkere als vor dem Versuch.

Da ganz unzweifelhaft mehr als 15 g der aufgenommenen Arabinose 17 Stunden nach dem Versuch noch nicht erschienen waren, eine tägliche Menge von ½ g im Harn der nachfolgenden Tage aber ganz unmöglich übersehen werden konnte, so müsste man annehmen, dass die Arabinoseausscheidung bei mir noch mindestens vier Wochen lang angedauert hätte. Meine Ansicht ist die, dass jene 15 g in meinem Körper der Zersetzung anheimgefallen sind.

Die Details erhellen aus Folgendem.

Im Harn 30 Stunden vor dem Versuch wurde eine Linksdrehung constatirt, entsprechend 1,82 g Traubenzucker, für 24 Stunden = 1,46 g. Der Harn der Versuchszeit wog 1597 g. Sein spec. Gewicht mit Pyknometer bestimmt, war 1,0296 g. Der Urin drehte im 2 dm-Rohr ohne Anwendung irgend eines Klärungsmittels + 2,63 Theilstriche im Mittel vieler Ablesungen = 6,82 g Arabinose entsprechend. 25 ccm des aufs Fünffache verdünnten Urins lieferten im Mittel 45,25 mg Cu. Daraus resultiren, unter der Annahme 1 mg Arabinose = 2 mg Cu, 7,02 g Arabinose. Der Urin der nächsten 17 Stunden drehte im 2 dm-Rohre + 0,456 Theilstriche, entsprechend 0,92 g Arabinose. Im Urin der nächsten

Digitized by Google

7 Stunden Linksdrehung entsprechend — 0,47 g Traubenzucker. Der Harn der nächsten 24 Stunden drehte links entsprechend — 1,75 g Traubenzucker. Im Koth des Versuchstages und der folgenden Tage war keine Spur von Arabinose. Ueber Kothuntersuchungen hat Herr Ebstein nichts mitgetheilt.

Addirt man für die Versuchszeit und die nächsten 17 Stunden eine der Linksdrehung vor und nach dem Versuch entsprechende Menge von Arabinose hinzu, so sind immerhin nur 9,13 g Arabinose im Harn ausgeschieden worden.

Bei einem zweiten Versuch mit kleiner Menge Arabinose — 1 g — trat entsprechend den Angaben Ebstein's alsbald eine einige Stunden anhaltende Fähigkeit des Urins auf, Fehling'sche Lösung zu reduciren. Eine quantitative Bestimmung wurde nicht vorgenommen.

Versuche mit Rhamnose.

Die Rhamnose ist eine Methylpentose. E. Fischer und J. Tafel[1]) brachten zuerst durch Darstellung und Analyse des Osazons den Nachweis, dass sie unzweifelhaft ein echter Zucker ist, während sie früher für einen mehrwertigen Alkohol gehalten und daher in der Literatur unter dem Namen Isodulcit aufgeführt wurde. Sie entsteht aus verschiedenen Glykosiden, z. B. Quercitrin, Xanthorhamnin und Hesperidin. Dass sie eine normale Kohlenstoffkette enthält, geht aus dem Umstand hervor, dass ihre Carbonsäure sich zu der normalen Heptylsäure reduciren lässt.[2])

W. Will und J. Peters[3]) fanden aus ihr durch Oxydation mit Salpetersäure dieselbe Trioxyglutarsäure, die aus Arabinose entsteht. Da nach E. Fischer und O. Piloty[4]) diese Trioxyglutarsäure die Configurationsformel

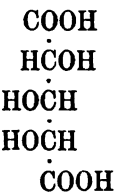
1) Emil Fischer und Julius Tafel, Oxydation der mehrwerthigen Alkohole. Ber. d. d. chem. Ges. Bd. 20 S. 1091, 1887.

2) Emil Fischer und Julius Tafel, Ueber Isodulcit. II. Ber. Bd. 21 S. 2175, 1888.

3) W. Will und C. Peters, Oxydation der Rhamnose (Isodulcit) durch Salpetersäure. Ber. d. d. chem. Ges. Bd. 22 S. 1697, 1889.

4) a. a. O. Ber. d. d. chem. Ges. Bd. 24 S. 4214.

Digitized by Google

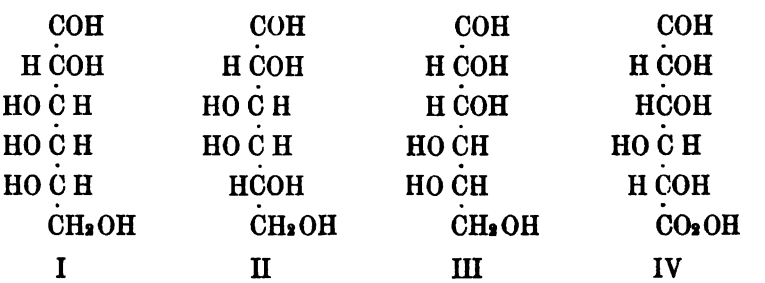


besitzt, so hat man für die Rhamnose zunächst noch die Wahl zwischen folgenden beiden Formeln:

[1])

Nach der ersten Formel wäre sie eine Methylarabinose. Voraussetzung für die Berechtigung dieser Formeln ist die Annahme, dass die Umwandlung der Rhamnose in die Trioxyglutarsäure ohne stereometrische Umlagerung verläuft.

Es ist nicht ohne Interesse zu erwägen, dass durch Umwandlung einer Methylgruppe in eine Alkoholgruppe aus der Rhamnose eine Hexose entstehen kann und zwar kommen folgende vier Zucker in Betracht:



wenn man dabei von der Möglichkeit stereometrischer Umlagerung absieht. Formel III und IV ist l. Mannose und l. Gulose, Formel I und II konnten bisher mit Sicherheit keiner bestimmten Hexose zugesprochen werden.

---

1) Vom Hydratwassergehalt ist bei diesen Formeln abgesehen. Das verfütterte Material war dagegen $C_6H_{12}O_5 + H_2O$.

Digitized by Google

Es ist beachtenswerth, dass keiner der Zucker, die auf diese Weise aus Rhamnose entstanden gedacht werden können, Traubenzucker ist.

Von den folgenden Versuchen mit Rhamnose wurde ein Theil mit einem Präparat angestellt, das ich der Liebenswürdigkeit des Herrn Prof. E. Fischer verdanke. Zu einem anderen Theil diente eine Rhamnose, die C. A. F. Kahlbaum geliefert hat, und welche ein ebenfalls einwandfreies Präparat laut Ausweis der Drehung darstellt.

Bei Versuch I am Huhn war das Thier aufgebunden. Ich will in Rücksicht auf diesen Umstand ihn nicht für beweisend dafür ansehen, dass nach Rhamnosefütterung eine Glykogenvermehrung stattfindet, da ich bisher systematische Untersuchungen darüber noch nicht angestellt habe, ob das Aufbinden an sich bei Hühnern nicht schon eine Glykogenvermehrung herbeiführen kann. Das Aufbinden geschah lediglich, um die Ausleerungen möglichst quantitativ zu erhalten und um zeigen zu können, dass während der Versuchszeit ein Theil der Rhamnose verschwunden ist.

Dagegen war bei dem zweiten Versuch das Huhn frei, und ist derselbe als durchaus positiv zu bezeichnen.

Die beiden Versuche mit 30 g am Kaninchen mit 15stündiger Versuchszeit ergaben nur eine so geringe Menge an Leberglykogen, dass bei der Schwere der Versuchsthiere und der Dauer der Carenz sie nicht als absolut positiv gelten können.

Es mag sein, dass die Dosis der angewandten Rhamnose für die Thiere einen grösseren Eingriff darstellte.

Dagegen ganz unzweifelhaft positiv in der Beeinflussung der Glykogenbildung ist der Versuch V am Kaninchen III. Die Menge des Glykogens erscheint gegenüber dem vorhergehenden Versuch sogar sehr gross, wenn man das Verhältnis G : N berücksichtigt. Aber auch für das aus dem N vor dem Versuch Berechnete erscheint die Glykogenmenge nicht unbedeutend. Gerade dieser Versuch scheint den Satz zu unterstützen, dass die Unterschiede der einzelnen Zuckerarten um so mehr verschwinden, je länger die Beobachtungszeit und je kleiner und vertheilter die Dosis ist.

Digitized by Google

Aus diesem Versuch geht unzweifelhaft hervor, dass auch die Rhamnose zum grossen Theil beim Kaninchen verschwinden kann, und ist die Annahme, dass das Kaninchen dieselbe irgendwie verwerthet, als eine durchaus wahrscheinliche zu betrachten, wenn auch der sichere Beweis hierfür und ebenfalls bei Arabinose etc. füglich nur mit Hilfe des Respirationsapparates bezw. Calorimeters erbracht werden kann. Das Verhalten im Harn zeigt, dass die Rhamnose sich beim Menschen nicht wesentlich anders verhalten dürfte rücksichtlich des Uebergehens in den Harn wie die übrigen Pentosen.

Wenn die zwei angestellten Versuche Schlüsse erlauben, so möchte ich sagen, dass sie nicht ganz so leicht übergeht wie z. B. Xylose und Arabinose.

Der relativ billige Preis der Rhamnose, der sich voraussichtlich noch ermässigt, da man sie als Abfallproduct gewinnt — 100 g reine Substanz kosten bei Kahlbaum 16 Mk. — lässt sie geeignet erscheinen, bei grösseren Fütterungsversuchen z. B. an entpankreasten Hunden verwendet zu werden. Ich gedenke derartige Versuche anzustellen.

1. Einem Huhn wurden nach 4 täg. Carenz (Kropf leer) 9,973 g Rhamnose und 20 ccm Wasser beigebracht. Nach 12 Stunden (Endgewicht 1045 g, Endtemperatur 40,4°) wurde das Thier getödtet. Leberglykogen = 0,376 g = 1,41 %. Die Rhamnosemenge, die nicht resorbirt resp. im Harn wieder ausgeschieden wurde, betrug 7,41 g. Somit verschwanden nur 2,36 g. Das Thier war aufgebunden.

2. Ein Huhn erhielt nach 6 täg. Carenz ca. 15 g Rhamnose und 30 g Wasser. Das Thier war nicht aufgebunden. Endgewicht 882 g, Endtemperatur 39,6°, Leberglykogen 0,208 g.

3. Einem Kaninchen wurden nach 5 täg. Carenz 30 g Rhamnose in 115 ccm Wasser beigebracht. Versuchsdauer 15 Stunden. Während des Versuchs Diarrhoe. Leberglykogen = 0,42 g = 0,814 %, Zucker im Darm = 14,96 g, im Koth = 6,74 g. Resorbirt 8,3 g, im Harn 1,45 g. Gewicht zu Beginn des Versuchs 2211 g.

4. Einem Kaninchen wurden nach 4 täg. Carenz in einer Zwischenzeit von 2 Stunden je 15 g Rhamnose in 100 ccm Wasser

Digitized by Google

beigebracht. 16 Stunden nach der ersten Injection wurde das Thier getödtet. Endgewicht 2675 g. Temperatur 37,2 bezw. 37,4°. Leberglykogen = 0,426 g = 0,72%. Rhamnose im Darm 15,74 g, im Koth 0,30 g. Resorbirt 13,96 g, im Harn 0,89 g. Geringe Diarrhoe. Das Thier zeigte die Neigung, sich auf die Seite zu legen.

5. Einem männlichen Kaninchen wurde nach 4täg. Carenz eine Mischung von 30 g Rhamnose mit 60 ccm Wasser, etwa die Hälfte bei Beginn des Versuches, die Hälfte nach 12 Stunden beigebracht. 24 Stunden nach der ersten Injection wurde das Thier getödtet. Temperatur am Anfang 39,3°, nach 12 Stunden 38,6°, nach 24 Stunden 37,0°. Endgewicht 2470 g. Leberglykogen 3,102 g = 4,1%, G:N = 3,3:1, G:Nb = 2:1. Zucker im Harn in den ersten 12 Stunden 1,138 g, in den zweiten 12 Stunden 2,16 g. Resorbirt 15,28 g. Keine Diarrhoe während des Versuchs. In der Spülflüssigkeit der Injectionsspritze waren 1,47 g, so dass dem Thier 28,53 g beigebracht wurden.

6. Nach Aufnahme von 1 g Rhamnose reducirte mein Urin während der ersten Stunde;

7. nach Aufnahme von 3 g Rhamnose während 6 Stunden.

Von dem in Versuch 5 angefallenen Glykogen wurden 0,264 g in 50 ccm Wasser gelöst. Als Mittel von 13 Ablesungen im 2 dm-Rohre ergab sich α_D = 197,9°.

Schlusswort.

Gährfähigkeit und Glykogenbildung.

Ich möchte die vorhergehenden Versuche nicht zum vorläufigen Abschluss bringen, ohne noch einmal ein zusammenfassendes Wort über die Beziehungen zu sagen, welche zwischen Gährfähigkeit und Glykogenbildung bei den einfachen Zuckerarten bestehen.

Diejenigen Zuckerarten, welche erfahrungsgemäss mit allen Hefepilzen leicht und ausgiebig gähren, sind in erster Linie Laevulose und Traubenzucker. Es ist von ihnen bewiesen, dass sie im Thierkörper in Glykogen übergehen können.

Digitized by Google

Die hier besprochenen Pentosen sind diejenigen Zuckerarten, bei denen bisher auf keine Weise durch Hefepilze Alkoholgährung festgestellt werden konnte.

Meine Resultate zwingen nach keiner Richtung anzunehmen, dass das nach ihrer Verfütterung vorgefundene Glykogen aus diesen Pentosen stammt. Von Hexosen vergährt jedenfalls Galaktose mit Saccharomyces apiculatus nicht, Mannose vergährt damit.

Aber es fand Tollens[1]), dass es doch Hefearten geben muss, die die Galaktose vergähren. Bei Sorbose fand er, wenn überhaupt, nur eine sehr geringe Gährung.

Für die Beurtheilung, bis zu welchem Grade die letztere Zuckerart Glykogenanhäufungen zu bewirken vermag, stehen vorläufig nur die Versuche von Külz am Huhn zur Verfügung.

Für Mannose und Galaktose steht fest, dass die Beeinflussung, die sie auf die Glykogenbildung auszuüben vermögen, jedenfalls keine geringfügige ist. Die Acten darüber, ob wir bei dem heutigen Stande des Wissens und bei Ausnutzung aller unserer Hilfsmittel dahin gelangen müssen, diesen Zuckern den Titel eines echten Glykogenbildners unbedingt einzuräumen, sind, wie aus dem Obigen hervorgeht, noch nicht geschlossen, so dass man mit Sicherheit nur sagen kann: Die am leichtesten vergährenden Zucker von den bisher untersuchten einfachen Zuckern, Dextrose und Laevulose, sind unzweifelhaft Glykogenbildner, für die gar nicht mehr gährfähigen liegt vorläufig kein sicherer Anhalt zu Gunsten dieser Annahme vor.

Gespannt darf man sein, wie sich im Organismus der linksdrehende Traubenzucker verhält, der nicht gährt. Leider ist seine Darstellung eine ebenso umständliche als kostspielige Arbeit (synthetisch aus l. Arabinose). Auch diejenigen Zuckerarten beanspruchen nothwendig ein besonderes Interesse, welche durch Abbau zu Traubenzucker werden können. E. Fischer hat nach dieser Richtung das Studium der leichter zu gewinnenden Hepto-Glucose empfohlen.[2]) Das so interessante Studium des Verhaltens des d-Glucosons, der gährenden Glycerose, ist leider behindert durch die

1) Lieb.'s Ann. Bd. 294 S. 268.

2) Emil Fischer, Ueber kohlenstoffreichere Zuckerarten aus Glukose. Lieb.'s Ann. Bd. 270 S. 64.

Digitized by Google

bisher bestehende chemische Unmöglichkeit, diese Körper rein darzustellen. An Versuche mit Mannononose, die mit Bierhefe gährt, ist vorläufig auch noch nicht zu denken. Von anderen Körpern, die Zuckerderivate aber nicht Zucker sind, ist das Verhalten des Glucuronsäurelactons und der Dextronsäure von Külz[1]) studirt, ohne dass die Untersuchungen bisher wesentlich mehr als positive Beeinflussung der Glykogenbildung ergeben hätten.

Dasselbe erzielte Külz[2]) bei Hühnern mit d-Mannit, der durch einfache Oxydation Laevulose liefern kann.

Wie wird sich der d-Sorbit verhalten, der durch einfache Oxydation direct zu Traubenzucker zu werden vermöchte? Man sieht, eine ganze Fülle von Fragen harrt der Antwort.

1) Festschrift.

2) Külz hat das Ca Salz verfüttert; von besonderem Interesse dürfte das Lacton sein.

Digitized by Google

Ueber die Wirkung des Kochsalzes auf die Verdaulichkeit und den Umsatz des Eiweisses.

Von

Dr. S. Gabriel.

(Mittheilung aus dem thierchemischen Institut der Universität Breslau.)

Wenn wir die Rolle, welche das Kochsalz als Genussmittel spielt, kennzeichnen wollen, so dürfen wir es als feststehende Thatsache bezeichnen, dass dasselbe das Verlangen nach Aufnahme der geschmacklosen Nahrungsstoffe anregt und die Secretion der Verdauungssäfte befördert. Bei der eminenten Bedeutung jedoch, welche das Kochsalz für die Ernährung von Mensch und Thier zweifellos besitzt, können wir uns mit der Sicherstellung dieser Allgemeinwirkung nicht begnügen, sondern müssen bestrebt sein, das Maass derselben kennen zu lernen und eine Antwort auf die Frage zu finden, ob und inwieweit das Chlornatrium im Stande ist, den Grad der Verdaulichkeit und die Höhe des Umsatzes der Nahrungsstoffe im Thierkörper zu beeinflussen.

Was zunächst die Wirkung des Kochsalzes auf die Verdaulichkeit betrifft, so liegen hierüber eine beschränkte Anzahl von Versuchen vor, aus welchen zumeist hervorgeht, dass der verdauliche Antheil der Nahrungsstoffe durch Beigabe von Kochsalz keine Veränderung erleidet. In diesem Sinne äussern sich Grouven[1]), Hofmeister[2]) und Weiske[3]); der erstere operirte mit Ochsen, die

1) II. Bericht der Versuchsst. Salzmünde, 1864.
2) Landw. Versuchst. Bd. 6.
3) Journal für Landw. Bd. 9.

Digitized by Google

letzteren beiden mit Hammeln. Wolff[1]) konnte bei der Ernährung von Hammeln mit sehr grobstengligem Heu feststellen, dass eine Beifütterung von 7 g Kochsalz die verdauliche Menge der organischen Substanz in toto zwar unverändert liess, dass jedoch der Verdauungscoefficient für das Proteïn erhöht, derjenige für die Rohfaser und die stickstofffreien Extractstoffe entsprechend vermindert wurde. Wolff legt jedoch selbst auf diese Thatsache kein besonderes Gewicht, weil er weiterhin beobachtete, dass diese Wirkung des Kochsalzes vollkommen zum Verschwinden gebracht wurde, wenn man die mangelhafte Qualität des Futters durch Hinzufügen einer mässigen Menge Dinkelkleie verbesserte. In neuester Zeit hat Wolff[2]) im Verein mit Eisenlohr, Sieglin und Kreuzhage über die in Rede stehende Frage umfassende und mannigfach variirte Versuche angestellt, welche zu dem ganz unzweideutigen Ergebniss führten, dass das Kochsalz weder beim Hammel noch beim Pferd auf die Verdaulichkeit der in verschiedenen Futtermitteln enthaltenen Nahrungsstoffe irgend eine bestimmt hervortretende Wirkung äussert.

Stutzer[3]) hat bei seinen Versuchen über die künstliche Verdauung auch das Kochsalz auf seine Wirksamkeit geprüft und gefunden, dass dasselbe die lösende Kraft des Magensaftes steigert. Wolff[4]), welcher die Versuche Stutzer's wiederholte und erweiterte, jedoch bei viel geringerer Acidität arbeitete, konnte dieses Resultat bestätigen. Die Abweichung in den Ergebnissen der künstlichen und der am lebenden Thier vorgenommenen Verdauungsversuche darf — wie Wolff mit Recht hervorhebt — nicht überraschen, wenn man bedenkt, dass im ersteren Falle sehr bedeutende, bei der Ernährung nie in Betracht kommende Kochsalzmengen zur Anwendung gelangten. Immerhin sind auch die künstlichen Verdauungsversuche von hohem Interesse, weil sie darauf hinzudeuten scheinen, dass das Kochsalz zwar unter normalen Verhältnissen die Verdaulichkeit der Nahrungsstoffe nicht zu beeinflussen vermag, dass jedoch in denjenigen Fällen, in welchen die Verdauungsthätig-

1) Die Versuchsst. Hohenheim. Deren Thätigkeit von 1866—70.
2) Landw. Jahrbücher, Bd. 22.
3) Landw. Versuchsst., Bd. 38.
4) a. a O.

Digitized by Google

keit aus irgend einem Grunde erschlafft ist, das Chlornatrium dazu beitragen kann, dieselbe auf die normale Höhe zu heben. Ein solcher Fall scheint in den zuerst erwähnten Wolff'schen Versuchen vorgelegen zu haben, so dass hier dem Kochsalz die Rolle eines Diäteticums zugesprochen werden muss.

Die weitere höchst wichtige Frage nach der Wirkung des Chlornatriums auf den Stoffumsatz ist in ihrer Allgemeinheit überhaupt noch nicht beantwortet worden, was bei der Schwierigkeit derartiger Untersuchungen wohl erklärlich ist. Alle hierher gehörigen Versuche beschränken sich auf den verhältnissmässig leicht controlirbaren und uns in erster Reihe interessirenden Eiweissumsatz. Carl Voit[1]) beobachtete bei einem durch gleichmässige Fütterung mit 1500 g Fleisch ins Stickstoffgleichgewicht gebrachten Hunde eine Vermehrung des Harnstoffes nach Darreichung von Kochsalz, und zwar war die Steigerung der Eiweisszersetzung nicht proportional der Menge des verabreichten Chlornatriums, sondern wuchs in rascherem Verhältniss als diese; bei der Maximaldosis von 20 g stieg die Quantität des Harnstoffes von ursprünglich 107,4 g auf 112,8 g, was der mässigen Zunahme von ca. 5% entspricht. Voit bringt dieses Resultat in ursächlichen Zusammenhang mit der diuretischen Wirkung des Chlornatriums, welche übrigens von den verschiedenen Forschern fast ausnahmslos constatirt worden ist. Er vertritt die Ansicht, dass das Kochsalz nur deshalb die Eiweisszersetzung beschleunige, weil es die Strömung der Säfte verstärkt und eine vermehrte Wasserausscheidung im Harn veranlasst.

In ganz demselben Sinne äussert sich Weiske[2]), welcher in Versuchen an Hammeln zu dem Resultat gelangt, dass vermehrte Kochsalz- und Wasserzufuhr, sofern mit derselben eine gesteigerte Harnproduction Hand in Hand geht, eine Vermehrung des Stickstoffumsatzes hervorruft.

Feder[3]), welcher sich mit dem Verhalten des Salmiaks im thierischen Organismus beschäftigte, hat auch das Chlornatrium zur vergleichenden Prüfung herangezogen, und zwar geschah dies in der

1) Untersuchungen über den Einfluss des Kochsalzes etc. München, 1860.
2) a. a. O.
3) Zeitschr. f. Biol. Bd. 13 u. 14.

Digitized by Google

Weise, dass in eine längere Periode gleichmässiger Fütterung ein einziger Kochsalztag eingeschaltet wurde; er stellte fest, dass Salmiak und Kochsalz sich ganz analog verhalten, indem beide Stoffe diuretisch wirken und infolgedessen den Stickstoffumsatz erhöhen.

Salkowski[1]) hat in einer Kritik der Feder'schen Versuche nicht nur die Thatsache der vermehrten Eiweisszersetzung, sondern auch die Art ihrer Erklärung bestritten. Er macht darauf aufmerksam, dass es sich in den Versuchen von Feder gar nicht um eine Vermehrung der Harnstoffbildung, sondern um eine Störung der Harnstoffausscheidung handle, indem nämlich am Tage der Kochsalzgabe zwar eine Erhöhung, am darauffolgenden Tage aber eine compensatorische Verminderung der Harnstoffzahl zu verzeichnen sei. Ferner weist er auf Versuche von Fränkel[2]), sowie auf eigene und in Gemeinschaft mit Munk[3]) angestellte Untersuchungen hin, aus welchen hervorgeht, dass mit verstärkter Diurese keineswegs stets ein erhöhter Stickstoffumsatz verbunden zu sein braucht. Demgemäss führt Salkowski die von Feder beobachteten Erscheinungen auf eine Ausspülung von Harnstoff aus den Geweben zurück. Diese Erklärung ist für die Untersuchung von Feder vielleicht richtig, kann jedoch, wie Voit[4]) zutreffend bemerkt, unmöglich auf diejenigen Versuche angewandt werden, in welchen das Kochsalz viele Tage hindurch gefüttert wurde.

Zu ganz anderen Resultaten wie die bisher genannten Forscher gelangt Dubelir[5]). Derselbe konnte weder nach der durch Wasserzufuhr, noch nach der durch Kochsalzbeigabe erzeugten Diurese eine Erhöhung des Stickstoffumsatzes constatiren. Bei der Prüfung des Chlornatriums stellte sich vielmehr die auffällige Thatsache heraus, dass die Menge des Harnstickstoffes um 9 % zurückging, obgleich sich das Harnvolumen verdoppelte. Dieses von früheren Angaben abweichende Resultat lässt sich, wie Dubelir ausführt, vielleicht darauf zurückführen, dass der von ihm benutzte Hund (im Gewicht von 9,1 kg) relativ mehr Kochsalz erhielt (3—10 g),

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 2.
2) Virchow's Archiv, Bd. 70.
3) Virchow's Archiv, Bd. 71.
4) Hermann, Handbuch d. Physiol., Bd. 6 Th. 1 S. 159.
5) Zeitschr. f. Biol., Bd. 28.

Digitized by Google

als die Versuchsthiere von Voit, Weiske und Feder. „Es ist daher möglich“ — meint Dubelir[1]) — „dass bei grösseren Kochsalzgaben durch Herabsetzung der Zersetzungsfähigkeit der Zellen weniger Eiweiss zur Zersetzung gelangt und bei kleinen Gaben desselben die die Stickstoffausscheidung steigernde Wirkung der vermehrten Wasseraufnahme vorwiegt.“ Damit gibt Dubelir die von Voit vertretene Erklärung der Wirkungsweise des Kochsalzes auf; er betrachtet das Chlornatrium als ein den Stickstoffumsatz verminderndes Agens, dessen Wirkung jedoch unter gewöhnlichen Verhältnissen in Folge der gleichzeitig erzeugten Diurese compensirt, bezw. übercompensirt wird. In den angeführten Worten Dubelir's liegt aber auch eine Inconsequenz des Autors, insofern gerade seine eigenen Versuche darthun, dass eine Vermehrung der Wasserausscheidung im Harn keineswegs immer (auch nicht bei seinem Versuchshund) mit einer Erhöhung der Menge des Harn-Stickstoffs Hand in Hand geht.

Wie aus vorstehend gemachten Literaturangaben ersichtlich ist, herrscht weder über die Wirkungsweise des Kochsalzes selbst, noch über deren Interpretation diejenige Klarheit, welche im Interesse der Wichtigkeit des Gegenstandes erwünscht wäre. Auf Veranlassung des Herrn Prof. Dr. H. Weiske habe ich daher eine erneute experimentelle Prüfung dieser Frage vorgenommen und zwar unter Benutzung von Pflanzenfressern als Versuchsthieren, um hierdurch die bereits früher im hiesigen Institut ausgeführten Versuche controliren und ergänzen zu können.

Zwei ausgewachsene Hammel der Southdown-Merino-Kreuzung, von 43 kg Gewicht und mittlerem Ernährungszustand, wurden vom 22. Juni bis 31. Juli 1892 ganz gleichmässig mit 1000 g lufttrockenem Wiesenheu[2]) pro Tag und Kopf ernährt. Das Futter wurde in drei Portionen, nämlich früh 8, Mittags 12 und Nachmittags 5 Uhr vorgelegt und stets glatt aufgezehrt. In den 6 Tagen vom 9. bis 15. Juli erhielt jedes Thier ausserdem die bedeutende Quantität von 30 g Chlornatrium pro Tag, während in den 8 Tagen vom 23. Juli

1) a. a. O. S. 244

2) Dasselbe enthielt 88,22 % Trockensubstanz und in derselben 1,58 % Stickstoff.

Digitized by Google

bis zum Schluss des Versuchs täglich je 10 g Kochsalz beigefüttert wurden. Durch diese Versuchsanordnung sollte der von Dubelir erwähnten Möglichkeit Rechnung getragen werden, dass das Kochsalz in grossen Mengen principiell anders wirkt, als in annähernd normalen.

Hammel II nahm das Chlornatrium, welches in reinem, trocknem, gepulvertem Zustande zur Anwendung kam und mit dem zu verfütternden Wiesenheu gleichmässig gemischt wurde, stets willig auf; Hammel I dagegen frass die grosse Dosis von 30 g am vierten Tage nur zögernd. Aus diesem Grunde wurde das Salz am 13. und 14. Juli in 150 ccm Wasser gelöst und in drei Portionen à 50 ccm dem Thiere eingeflösst. Wasser durften die Thiere ad libitum trinken. Der Consum daran wurde in der Weise festgestellt, dass ein gemessener Ueberschuss verabreicht und das nicht Verzehrte zurückgemessen wurde. Die Zeit vom 22. bis 29. bezw. 30. Juni diente als Vorfütterung; von da ab begann das regelmässige Sammeln der festen und flüssigen Excremente, deren Menge und Stickstoffgehalt in bekannter Art ermittelt wurde. Ueber den Verlauf des Versuchs geben folgende Tabellen Auskunft:

Hammel I.

	Datum	Wasser-consum	Harn			Faeces	
			Volumen	Spec. Gewicht	Stickstoff	Gewicht frisch	Gewicht lufttr.
	1892	ccm	ccm		g	g	g
Periode I	29. VI	2000	379,0	1,0752	6,20	917,5	372,32
	30. „	2000	363,0	1,0738	5,48	944,7	400,93
	1. VII	2000	350,0	1,0788	6,00	953,4	412,25
	2. „	3100	410,5	1,0606	6,20	1147,2	454,86
	3. „	1900	436,0	1,0640	6,62	1125,0	438,19
	4. „	2050	606,5	1,0532	6,44	1161,7	435,99
	5. „	2200	576,0	1,0520	5,96	1007,3	390,83
	6. „	4000	455,0	1,0773	6,02	1042,7	411,76
	7. „	2275	472,0	1,0601	5,97	1029,0	398,94
	8. „	2025	432,0	1,0601	5,85	1100,6	408,32
Periode II + 30 g Na Cl	9. „	2325	868,0	1,0377	6,25	1117,8	407,21
	10. „	2900	1091,0	1,0312	6,22	1271,6	443,92
	11. „	3310	1097,0	1,0310	6,22	1196,4	408,98
	12. „	2560	879,5	1,0397	5,78	1194,3	426,01
	13. „	3135 (+ 150)	1687,5	1,0257	6,30	1181,6	409,42
	14. „	2750 (+ 150)	1351,0	1,0300	5,77	1082,6	390,59

Digitized by Google

	Datum	Wasser-consum	Harn			Faeces	
			Volumen	Spec. Gewicht	Stickstoff	Gewicht frisch	Gewicht lufttr.
	1892	ccm	ccm		g	g	g
Periode III	15. „	1875	519,5	1,0490	5,44	1106,3	418,62
	16. „	1800	402,0	1,0611	5,87	1122,5	434,41
	17. „	2350	441,0	1,0526	5,82	1089,7	426,29
	18. „	2000	478,5	1,0516	6,42	1099,5	433,20
	19. „	1720	436,0	1,0558	5,63	1031,2	419,80
	20. „	2140	436,0	1,0560	5,86	1106,2	448,79
	21. „	1950	448,0	1,0540	5,58	1015,5	421,13
	22. „	1975	432,5	1,0558	5,32	1088,3	436,19
Periode IV + 10 g Na Cl	23. „	2475	952,0	1,0299	5,82	1034,7	398,05
	24. „	2200	673,0	1,0436	5,47	1128,3	435,46
	25. „	2100	819,5	1,0388	5,92	1065,7	401,77
	26. „	2225	658,0	1,0476	5,17	1012,8	397,73
	27. „	2250	726,0	1,0412	5,37	1097,5	409,26
	28. „	2335	750,0	1,0394	5,52	1055,3	401,86
	29. „	2250	561,0	1,0510	5,26	1087,0	410,78
	30. „	2540	576,0	1,0482	5,58	1014,0	407,12

Mittelwerthe.

Periode	Wasser-consum	Harn			Faeces			
		Volumen	Spec. Gewicht	Stickstoff	frisch	lufttrocken	Stickstoff	
	ccm	ccm		g	g	g	%	g
I. 29. VI — 9. VII.	2355	448,0	1,0655	6,07	1042,9	412,44	1,86	7,67
II. 9. — 15. VII + 30 g Na Cl .	2880	1162,3	1,0326	6,09	1174,1	414,36	1,81	7,48
III. 15. — 23. VII .	1976	452,4	1,0545	5,74	1082,4	429,80	1,82	7,82
IV. 23. — 31. VII + 10 g Na Cl .	2297	714,4	1,0425	5,51	1061,8	407,75	1,81	7,38

Stickstoffbilanz.

	Periode I	Periode II + 30 g Na Cl	Periode III	Periode IV + 10 g Na Cl
Futter-N	13,94	13,94	13,94	13,94
Faeces-N	7,67	7,48	7,82	7,88
Verdauter N	6,27	6,46	6,12	6,56
Harn-N	6,07	6,09	5,74	5,51
Stickstoffansatz . . .	+ 0,20	+ 0,37	+ 0,38	+ 1,05
Stickstoffumsatz in Procenten des Verdauten .	96,8 %	94,3 %	93,8 %	84,0 %

Digitized by Google

Hammel II.

	Datum	Wasser-consum	Harn			Faeces	
			Volumen	Spec. Gewicht	Stickstoff	frisch	luft-trocken
	1892	ccm	ccm		g	g	g
Periode I	30. VI	2000	368,0	1,0845	6,66	866,9	406,58
	1. VII	2000	375,0	1,0765	6,27	898,5	510,70
	2. „	3225	820,0	1,0407	6,45	894,7	418,18
	3. „	2240	891,0	1,0350	6,73	893,4	400,33
	4. „	3300	1323,0	1,0228	6,14	953,1	418,41
	5. „	2325	1446,0	1,0215	6,36	882,1	384,77
	6. „	4000	626,0	1,0472	6,33	907,7	412,37
	7. „	3300	1523,0	1,0194	6,82	971,4	436,26
	8. „	2535	1368,0	1,0265	6,49	967,5	425,80
Periode II + 30 g NaCl	9. „	3900	3090,5	1,0134	6,74	1018,6	437,79
	10. „	3825	2855,5	1,0136	6,36	938,8	408,94
	11. „	3875	2388,0	1,0172	6,32	883,2	400,62
	12. „	3540	1930,0	1,0200	6,43	883,9	400,32
	13. „	3280	2424,0	1,0178	6,29	971,8	426,33
	14. „	3850	2379,5	1,0177	6,17	854,5	388,03
Periode III	15. „	2350	1013,5	1,0212	5,53	887,8	413,00
	16. „	2390	1183,0	1,0207	6,60	896,2	419,42
	17. „	2580	1479,5	1,0160	6,37	912,4	418,97
	18. „	2210	1193,0	1,0210	6,62	808,3	396,71
	19. „	1970	1090,0	1,0234	6,28	897,6	409,04
	20. „	2330	937,0	1,0269	6,40	859,0	409,92
	21. „	2030	913,0	1,0277	6,25	859,3	406,79
	22. „	2370	881,0	1,0323	6,32	815,1	392,23
Periode IV + 10 g NaCl	23. „	2445	1300,0	1,0239	6,20	864,5	413,23
	24. „	2800	1379,5	1,0214	6,25	831,1	389,69
	25. „	2540	1419,0	1,0214	6,34	862,5	403,74
	26. „	2425	1242,5	1,0246	6,26	931,4	432,36
	27. „	2625	1585,0	1,0196	6,48	856,9	394,95
	28. „	2765	1342,0	1,0222	6,18	888,4	419,15
	29. „	2780	1414,0	1,0209	6,13	810,7	374,87
	30. „	2800	1405,0	1,0212	6,24	873,2	400,10

Digitized by Google

Mittelwerthe.

Periode	Wasser-consum	Harn			Faeces			
		Volumen	Spec. Gewicht	Stickstoff	frisch	luft-trocken	Stickstoff	
	ccm	ccm		g	g	g	%	g
I. 30. VI — 9. VII.	2769	971,0	1,0416	6,47	915,0	423,71	1,76	7,46
II. 9. — 15. VII + 30 g NaCl .	3712	2511,3	1,0166	6,43	925,1	410,34	1,70	6,96
III. 15. — 23. VII .	2279	1086,3	1,0237	6,30	867,0	408,23	1,69	6,90
IV. 23. — 31. VII + 10 g NaCl .	2648	1260,9	1,0219	6,26	864,8	403,51	1,69	6,82

Stickstoffbilanz.

	Periode I	Periode II + 30 g NaCl	Periode III	Periode IV + 10 g NaCl
Futter-N	13,94	13,94	13,94	13,94
Faeces-N	7,46	6,96	6,90	6,82
Verdauter N	6,48	6,98	7,04	7,12
Harn-N	6,47	6,43	6,30	6,26
Stickstoffansatz	+ 0,01	+ 0,55	+ 0,74	+ 0,86
Stickstoffumsatz in Procenten des Verdauten .	100,0 %	92,1 %	89,5 %	87,9 %

Zunächst können wir bei beiden Thieren die diuretische Wirkung des Kochsalzes constatiren; dieselbe tritt besonders stark im Gefolge der grossen Dosis von 30 g hervor, unter deren Einfluss wir das Harnvolumen sich verdreifachen sehen.

Was die Verdaulichkeit des Wiesenheus betrifft, so wird dieselbe bei Thier I durch reichlichen Kochsalzgenuss um eine Kleinigkeit erhöht; nach Entziehung des Chlornatriums tritt ein gewisser Rückschlag ein, indem der Grad der Verdaulichkeit in Periode III noch etwas unter denjenigen der ersten Periode sinkt, während bei abermaliger Zugabe einer mässigen Menge Kochsalz in Periode IV wieder eine kleine Aufbesserung eintritt; im Ganzen und Grossen sind die Unterschiede recht gering; da sich jedoch dieselben Verhältnisse mehrfach wiederholen, sind wir wohl berechtigt, von einem günstigen, wenn auch schwachen Einfluss des Kochsalzes auf die Verdaulichkeit zu reden

Digitized by Google

Bei Hammel II tritt die Wirkung des Kochsalzes auf die Verdaulichkeit noch deutlicher hervor und überdauert ausserdem die Verabreichung dieses Körpers. Eine solche Nachwirkung ist durchaus nicht überraschend. Abgesehen davon, dass das Kochsalz unter Umständen bekanntlich längere Zeit im Thierkörper zurückbehalten wird, können wir uns wohl vorstellen, dass die einmal angeregte erhöhte Intensität der Verdauungsthätigkeit auch dann noch fortbesteht, wenn die ursprüngliche Ursache derselben in Wegfall kommt. Wir beobachten also bei Thier II eine stetig steigende Verbesserung der Verdaulichkeit, welche nicht mehr ganz unwesentlich genannt werden kann, da der Verdauungscoefficient des Proteïns von 46,5 auf 51,7 steigt.

Gehen wir nun zur Besprechung des Stickstoffumsatzes über, so bemerken wir, dass sich Hammel II ursprünglich vollkommen, Hammel I sehr annähernd im Stickstoffgleichgewicht befindet. In der Periode der Kochsalzzufuhr vom 9. bis 15. Juli erleidet der Stickstoffumsatz bei Thier I eine geringe Depression, welche auch nach Entziehung des Kochsalzes in Periode III bestehen bleibt und sich in Periode IV bei Verabreichung einer annähernd normalen Kochsalzmenge erheblich verstärkt. — Bei Thier II ist die Verminderung des Eiweisszerfalls bereits in Periode II scharf erkennbar und nimmt in Periode III und IV allmählich zu. Der Gesammteffekt ist in beiden Fällen derselbe, insofern der Stickstoffumsatz bei Hammel I von 96,8 auf 84,0 %, bei Thier II von 100,0 auf 87,9 % zurückgeht, sich also in dem einen Falle um 12,8 %, in dem andern um 12,1 % vermindert. Demgemäss setzen die Thiere, welche ursprünglich im Stickstoffgleichgewicht waren, am Schlusse des Versuchs nennenswerthe Mengen Stickstoff an. — Die Annahme Dubelir's, dass sehr grosse Mengen Kochsalz möglicherweise principiell anders wirken, als mässige, findet in den Ergebnissen dieses Versuchs keine Stütze, da die vierte Periode die durch die vorhergehenden bewirkte Verminderung des Stickstoffumsatzes nicht ausgeglichen, sondern noch verstärkt hat.

Die hier zu Tage tretende Einwirkung des Chlornatriums auf den Eiweissumsatz befindet sich in Uebereinstimmung mit den von Dubelir beobachteten Thatsachen, steht aber im Widerspruch

Digitized by Google

mit den bisherigen am Hunde und von Weiske speciell auch am Hammel angestellten Versuchen. Der einzige Anhaltspunkt zur Erklärung dieses auffälligen Widerspruchs könnte in dem Umstande gefunden werden, dass bei den früheren Weiske'schen Versuchen die Thiere ziemlich intensiv mit Heu, Strohhäcksel und Gersteschrot gefüttert wurden, während wir es im vorliegenden Falle mit einem knappen Erhaltungsfutter zu thun haben. Wenn es nun auch von vornherein keineswegs als wahrscheinlich bezeichnet werden kann, dass das Kochsalz je nach der Art der Ernährung eine ganz verschiedene Wirkung ausübt, so hielt ich es doch für geboten, den Versuch in der Weise zu wiederholen, dass die Thiere statt des Beharrungsfutters ein Productionsfutter erhielten.

Zu diesem neuen Versuch dienten wiederum zwei Hammel, nämlich der bereits benützte No. II und ein anderer No. III, welcher dem vorerwähnten nach Rasse, Gewicht und Körperbeschaffenheit sehr ähnlich war. Die Verwendung dieses letztgenannten Thieres an Stelle des früher benutzten No. I geschah hauptsächlich in der Absicht, etwaige durch die Individualität bedingte Unterschiede zur Geltung zu bringen. Die Schafe erhielten vom 16. Februar bis 21. März 1893 täglich je 750 g Heu und 300 g Erbsen; dazu kamen in den sechs Tagen vom 1. bis 7. März noch 30 g Kochsalz. Am 4., 5. und 6. März musste das Salz, in 150 ccm Wasser gelöst, dem Thier No. III eingeflösst werden, da es die freiwillige Aufnahme verweigerte. Alles Uebrige ist aus den nachfolgenden Tabellen ersichtlich:

Hammel II.

	Datum	Wasser-consum	Harn			Faeces	
			Volumen	Spec. Gewicht	Stickstoff	frisch	luft-trocken
	1893	ccm	ccm		g	g	g
Periode I	22. II	2000	823,7	1,0370	14,76	972,1	298,63
	23. „	2000	815,5	1,0377	15,47	974,0	335,84
	24. „	2000	Harnverlust	1,0367	—	760,1	278,88
	25. „	2815	1034,1	1,0301	14,64	823,0	325,09
	26. „	2485	1096,0	1,0310	14,43	821,5	309,29
	27. „	2130	905,9	1,0365	15,30	758,9	287,24
	28. „	2135	981,7	1,0307	15,08	898,1	317,90

Digitized by Google

	Datum	Wasser-consum	Harn			Faeces	
			Volumen	Spec. Gewicht	Stickstoff	frisch	luft-trocken
	1893	ccm	ccm		g	g	g
Periode II + 30 g NaCl	1. III	2975	2060,0	1,0241	14,37	821,3	277,19
	2. „	3025	1748,5	1,0297	13,83	998,5	317,82
	3. „	3720	2001,2	1,0253	14,65	787,3	257,29
	4. „	3496	2239,6	1,0231	13,91	603,0	235,11
	5. „	3450	1590,6	1,0277	13,63	765,4	301,64
	6. „	3500	2174,7	1,0273	13,27	1096,8	354,38
Periode III a	7. „	2450	1112,9	1,0314	13,24	938,6	317,90
	8. „	2220	1281,9	1,0261	14,60	898,6	368,30
	9. „	1980	1310,7	1,0278	15,19	800,1	330,52
	10. „	1900	897,2	1,0394	15,13	697,3	289,31
	11. „	2000	801,2	1,0429	15,89	827,1	323,56
	12. „	2000	686,1	1,0492	14,61	816,6	321,74
	13. „	1990	880,2	1,0400	16,03	858,5	342,37
Periode III b	14. „	2300	925,4	1,0360	14,36	567,4	251,81
	15. „	2510	1090,0	1,0312	15,23	525,4	244,26
	16. „	2640	789,4	1,0324	12,62	765,0	306,15
	17. „	2430	1005,1	1,0300	16,47	899,4	343,84
	18. „	2450	1230,2	1,0299	15,48	886,0	348,91
	19. „	2640	1285,5	1,0260	15,59	803,8	324,33
	20. „	2410	1327,7	1,0277	16,21	842,0	347,58

Mittelwerthe.

Periode	Wasser-consum	Harn			Faeces			
		Volumen	Spec. Gewicht	Stickstoff	frisch	luft-trocken	Stickstoff	
	ccm	ccm		g	g	g	%	g
I. 22. II — 1. III .	2222	926,2	1,0341	14,95	858,2	307,55	2,25	6,92
II. 1. — 7. III + 30 g NaCl . .	3360	1969,1	1,0262	13,94	845,4	290,57	2,27	6,60
III. a. 7.—14. III .	2077	993,2	1,0367	14,96	831,0	326,96	2,12	6,93
III. b. 14.—21. III .	2483	1093,3	1,0305	15,12	755,6	309,55	2,07	6,41

Stickstoffbilanz.

	Periode I	Periode II + 30 g NaCl	Periode III	
			a	b
Futter-N	22,34	22,34	22,34	22,34
Faeces-N	6,92	6,60	6,93	6,41

Digitized by Google

	Periode I	Periode II + 30 g NaCl	Periode III	
			a	b
Verdauter N	15,42	15,74	15,41	15,93
Harn-N	14,95	13,94	14,96	15,12
Stickstoffansatz	0,47	1,80	0,45	0,81
Stickstoffumsatz in Procenten des Verdauten .	97,0 %	88,6 %	97,1 %	94,9 %

Hammel III.

	Datum	Wasserconsum	Harn			Faeces	
			Volumen	Spec. Gewicht	Stickstoff	frisch	lufttrocken
	1893	ccm	ccm		g	g	g
Periode I	22. II	1350	519,4	1,0612	14,00	627,6	327,58
	23. „	1550	476,0	1,0664	13,26	679,1	325,30
	24. „	1680	489,7	1,0609	12,95	684,2	326,16
	25. „	1770	561,8	1,0577	13,74	749,8	340,41
	26. „	1515	480,8	1,0598	12,78	781,0	353,95
	27. „	1670	563,0	1,0540	13,92	664,5	309,19
	28. „	1485	645,5	1,0505	14,08	721,0	327,26
Periode II + 30 g NaCl	1. III	2120	994,6	1,0469	14,24	768,3	341,43
	2. „	2070	1190,1	1,0407	13,47	729,2	316,69
	3. „	2105	1181,2	1,0446	13,49	732,7	326,56
	4. „	2500+150	1365,3	1,0357	12,87	743,6	314,25
	5. „	2330+150	1059,7	1,0443	13,14	907,4	367,22
	6. „	2390+150	1484,9	1,0339	12,59	787,7	305,15
Periode III a	7. „	1490	565,0	1,0537	13,15	789,3	360,66
	8. „	1780	589,3	1,0530	14,01	818,5	361,78
	9. „	1600	551,4	1,0573	14,33	724,8	330,80
	10. „	1530	506,8	1,0619	14,00	709,3	321,88
	11. „	1220	525,9	1,0604	13,90	754,8	327,73
	12. „	1880	456,2	1,0634	12,18	716,2	328,52
	13. „	1670	677,6	1,0466	15,11	755,9	333,35
Periode III b	14. „	1990	596,5	1,0509	13,56	789,5	353,06
	15. „	2000	533,3	1,0545	13,33	669,6	314,18
	16. „	1530	551,0	1,0594	14,24	728,8	332,26
	17. „	1560	539,5	1,0543	14,12	714,4	328,70
	18. „	1700	546,7	1,0540	14,06	700,3	316,68
	19. „	1700	525,8	1,0548	13,40	830,3	371,39
	20. „	1560	597,1	1,0508	14,47	740,6	333,34

Digitized by Google

Mittelwerthe.

Periode	Wasser-consum	Harn			Faeces			
		Volumen	Spec. Gewicht	Stickstoff	frisch	lufttrocken	Stickstoff	
	ccm	ccm		g	g	g	%	g
I. 22. II — 1. III. .	1574	533,7	1,0586	13,53	701,0	329,98	2,13	7,03
II. 1. — 7. III + 30 g NaCl . .	2328	1204,3	1,0410	13,30	778,2	328,55	2,14	7,03
III. a. 7. — 14. III.	1596	553,2	1,0566	13,81	752,7	337,82	2,14	7,23
III. b. 14.—21. III.	1720	555,7	1,0541	13,88	739,1	335,66	2,12	7,12

Stickstoffbilanz.

	Periode I	Periode II + 30 g NaCl	Periode III a	Periode III b
Futter-N	22,34	22,34	22,34	22,34
Faeces-N	7,03	7,03	7,23	7,12
Verdauter N	15,31	15,31	15,11	15,22
Harn-N	13,53	13,30	13,81	13,88
Stickstoffansatz	1,78	2,01	1,30	1,34
Stickstoffumsatz in Procenten des Verdauten .	88,4 %	86,9 %	91,4 %	91,2 %

Die beiden Thiere stimmen nur insofern überein, als sie die diuretische Wirkung des Chlornatriums erkennen lassen; im Uebrigen weisen sie bemerkenswerthe Verschiedenheiten auf.

Hammel II hat das Eiweiss des Futters unter dem Einfluss des Kochsalzes etwas besser ausgenützt; die in Betracht kommenden Unterschiede sind jedoch recht unerheblich. Dagegen lässt die Wirkung des Salzes auf den Eiweisszerfall an Deutlichkeit nichts zu wünschen übrig. Der Umsatz geht von 97,0 % auf 88,6 % zurück, zeigt also eine 8,4 % betragende Verminderung, welche hier um so augenfälliger in die Erscheinung tritt, als es sich um ziemlich bedeutende absolute Stickstoffmengen handelt. Demgemäss erhält auch der Stickstoffansatz in Periode II einen reichlichen Zuwachs. Soweit stimmen unsere Beobachtungen vollkommen mit denjenigen überein, welche wir in dem zuerst besprochenen Versuch an demselben Thiere gemacht haben. Der weitere Verlauf des Versuchs ist jedoch von dem früheren abweichend; denn in Periode III

Digitized by Google

stellt sich der ursprüngliche Zustand vollkommen wieder her. Eine Nachwirkung des Salzes, wie wir sie in dem entsprechenden Abschnitt des früheren Versuchs beobachtet haben, findet also hier nicht statt.

Ganz anders liegen die Verhältnisse bei Hammel III. Die Verdaulichkeit des Futtereiweisses bleibt vom Anfang bis zum Ende des Versuches gänzlich unverändert. Aber auch der Stickstoffumsatz zeigt so geringe Schwankungen, dass es gewagt erscheinen möchte, denselben irgend eine Bedeutung beizulegen; vielmehr werden wir der Wahrheit am nächsten kommen, wenn wir annehmen, dass Thier III gegen die Beigabe von Kochsalz sowohl in Bezug auf die Verdaulichkeit, wie den Umsatz des Eiweisses vollkommen indifferent ist.

Wenn wir auf Grund der gewonnenen Erfahrungen die Bedeutung des Kochsalzes für die Verdaulichkeit des Nahrungseiweisses kennzeichnen wollen, so können wir unser Urtheil dahin präcisiren, dass das Chlornatrium die Ausnutzung der Stickstoffsubstanzen theils unverändert lässt, theils eine kleine Erhöhung derselben hervorruft. Für den Eintritt des letzteren Falles scheint die Individualität der Thiere hauptsächlich maassgebend zu sein, doch deuten gewisse Anzeichen darauf hin, dass auch die Qualität des Futters hierbei eine Rolle spielt, und dass wir eine Aufbesserung der Verdaulichkeit um so eher zu erwarten haben, je schlechter die Beschaffenheit des Futters ist.

Schwieriger ist es, sich über die Wirkung des Kochsalzes auf den Eiweisszerfall ein klares Bild zu verschaffen. Die diesbezüglichen Versuche haben zu ganz verschiedenen Resultaten geführt, ohne dass wir im Stande sind, die zu Tage getretenen Widersprüche von den Verschiedenheiten der Versuchsanordnung abzuleiten. Wenn wir uns vergegenwärtigen, dass Voit und Weiske mit Sicherheit eine Beschleunigung des Stickstoffumsatzes nachgewiesen haben, während in der Mehrzahl der vorliegenden, sowie in den Dubelir'schen Versuchen eine deutliche Verminderung des Umsatzes constatirt werden konnte, und dass schliesslich in einem Falle (bei Thier III) eine Wirkung des Kochsalzes überhaupt nicht erkennbar war, so geht aus diesen Thatsachen nur das Eine mit Sicherheit

Digitized by Google

hervor, dass das Kochsalz nicht zu jenen Stoffen gehört, deren Einfluss auf den Eiweisszerfall sich unter allen Umständen stets in demselben Sinne geltend macht. Die bisherigen Resultate berechtigen uns nicht, die verschiedenartigen Wirkungen mit der Menge des verzehrten Salzes, mit der Stärke der hierdurch hervorgebrachten Diurese oder mit der Art der Ernährung der Versuchsthiere in ursächlichen Zusammenhang zu bringen. Vielleicht scheint auch hier die Summe jener unbekannten Momente bedingend zu sein, welche wir mit Individualität zu bezeichnen pflegen und deren genaue Erforschung nur durch eine sehr grosse Anzahl von Versuchen gelingen dürfte.

Druckfehler-Berichtigung.

Seite 261 Zeile 11 von unten lies „Zucker zu Stickstoff" statt „Stickstoff zu Zucker".

Seite 265 Zeile 6 von unten lies „Tageszucker: Tages-N" statt „Tages-N: Tageszucker".

Seite 273 Zeile 21 von oben lies „Zucker : N" statt „N : Zucker".

Seite 308 Zeile 13 lies „Säure" statt „Essigsäure".

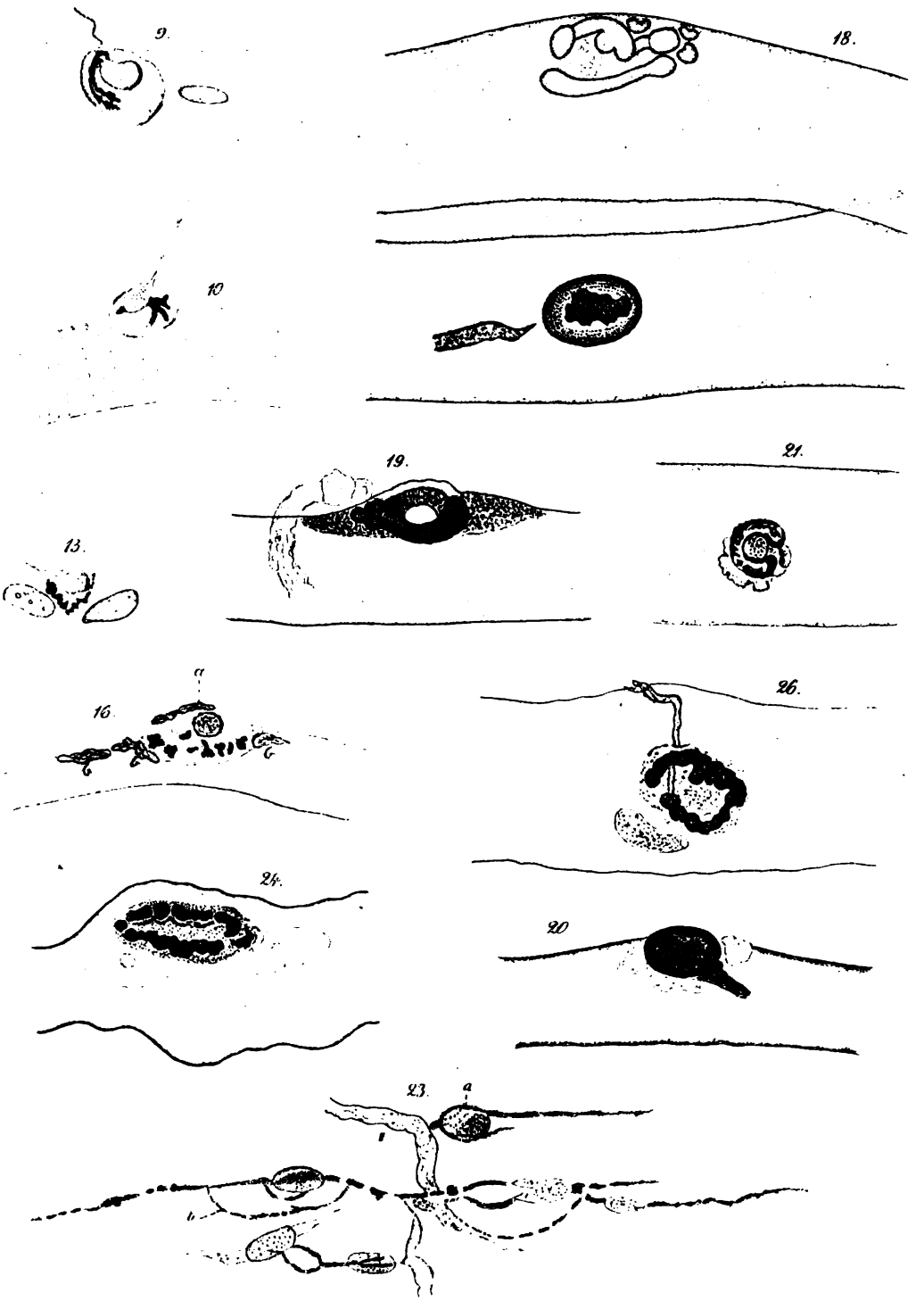
Seite 314 Zeile 3 von unten lies „Fällungen" statt „Lösungen".

Digitized by Google

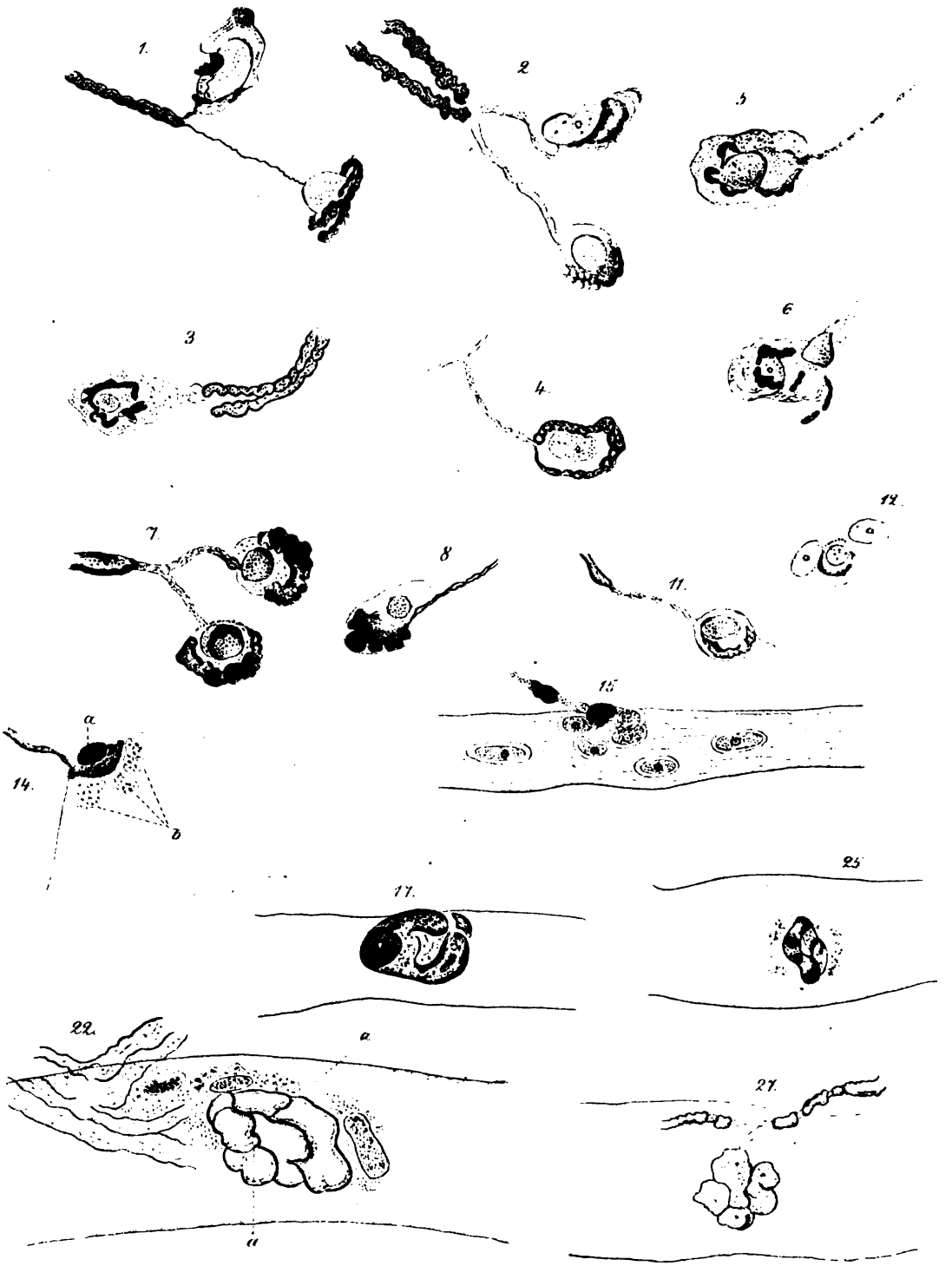
Digitized by Google

Digitized by Google

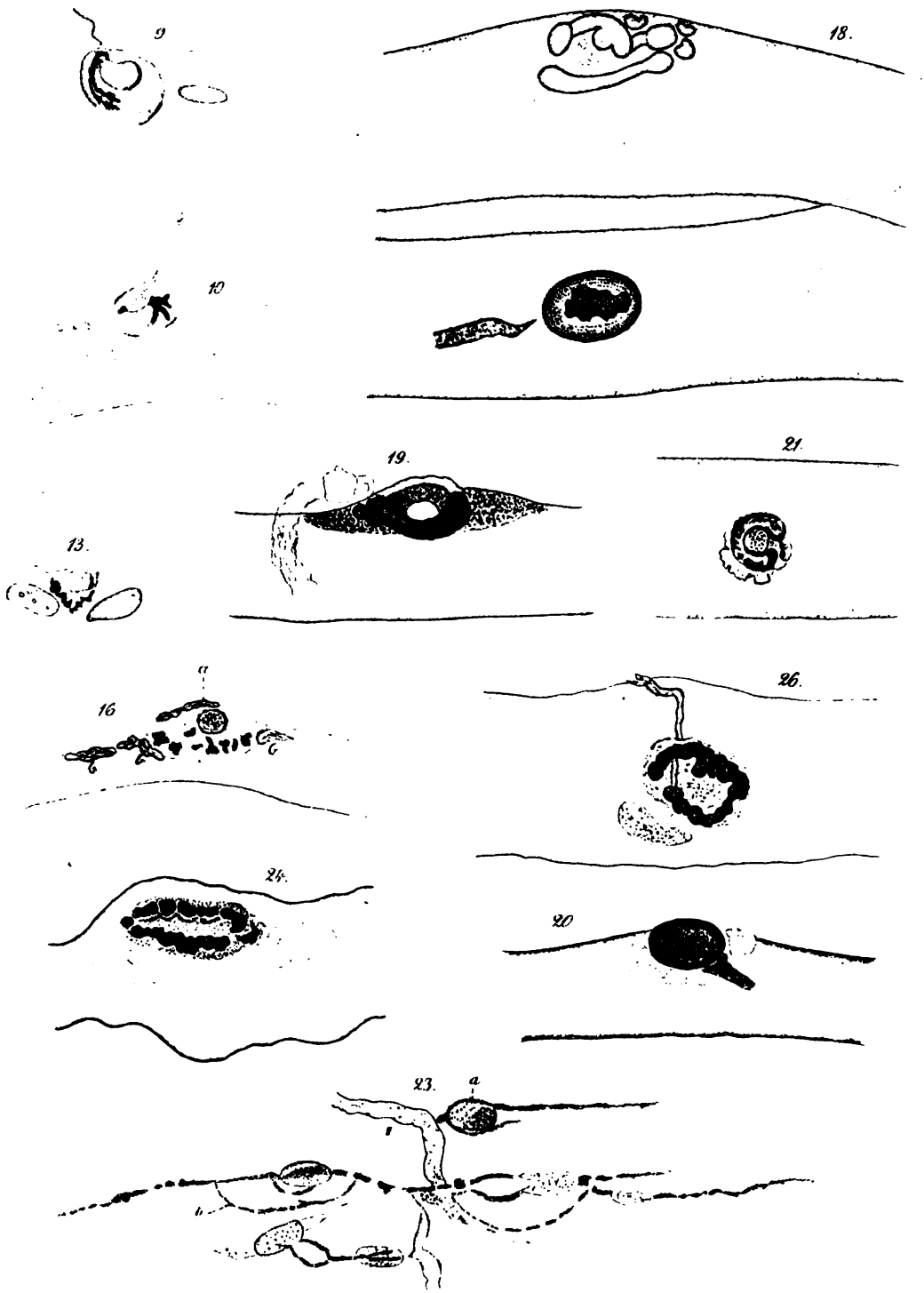
Digitized by Google



Digitized by Google



Digitized by Google



Digitized by Google

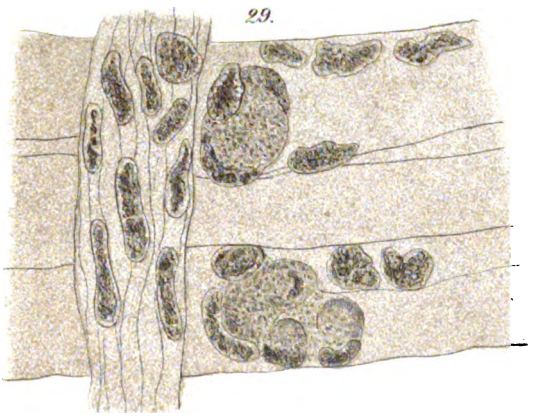
Digitized by Google

Digitized by Google

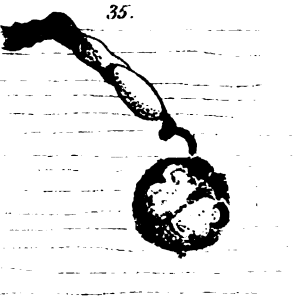
28.

34.

29.



35.

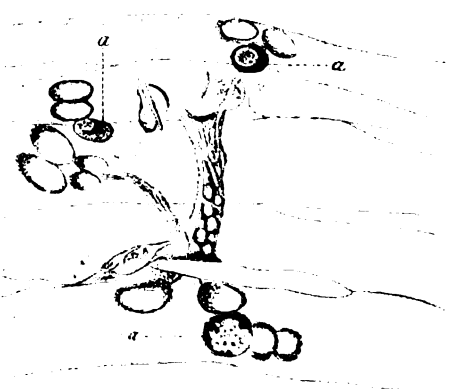


30.

39.

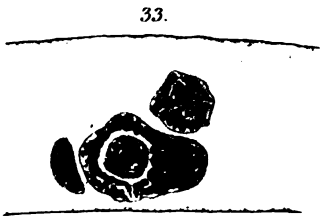
31.

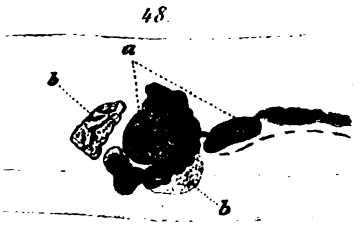
40.

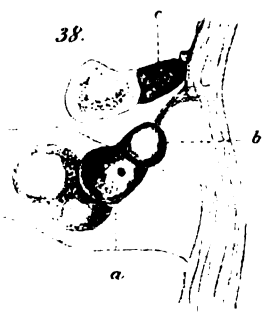


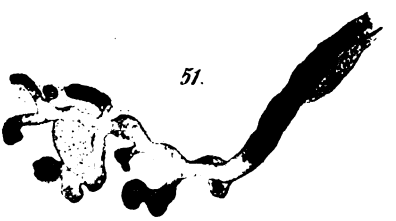
32.

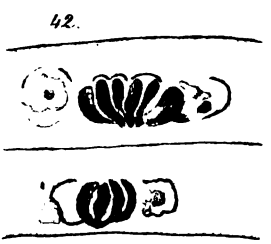
Digitized by Google

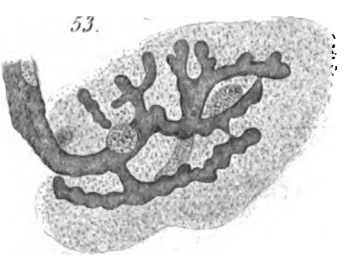


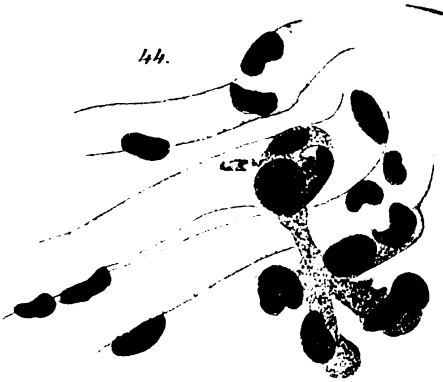


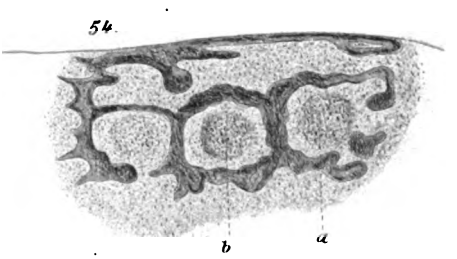










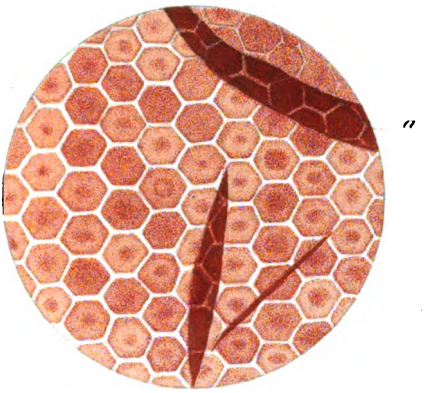


Carl Leykum impr.

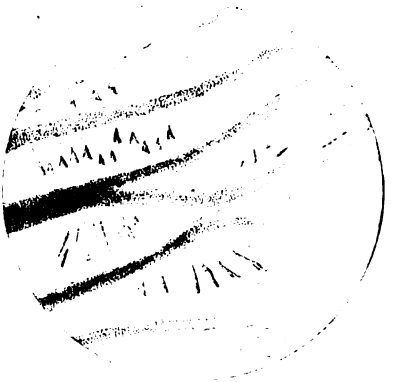
Digitized by Google

Digitized by Google

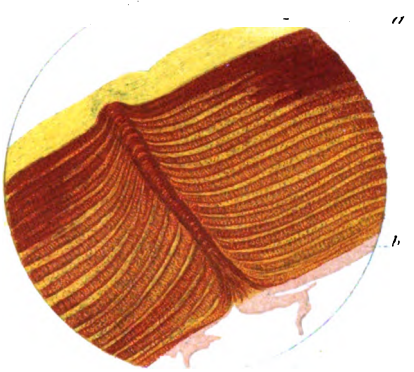
1.



2.

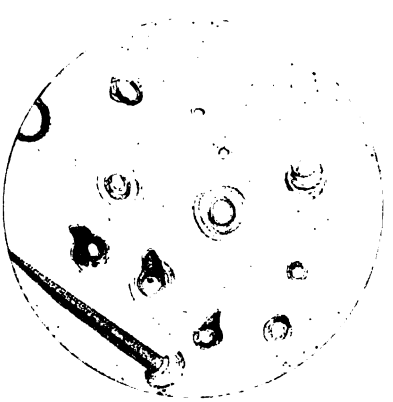


3.

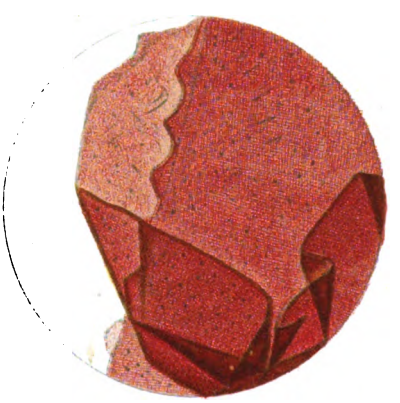


4.

5.



6.



Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

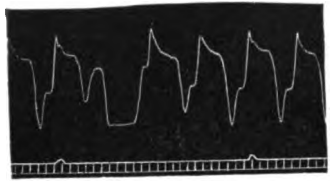


Fig. XV.

Fig. XVI.

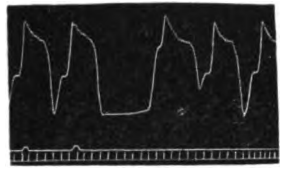


Fig. XVII.

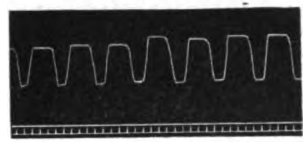


Fig. XVIII.

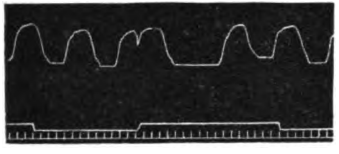


Fig. XIX.

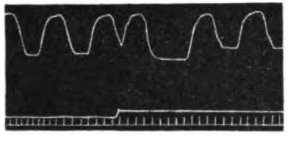


Fig. XX.

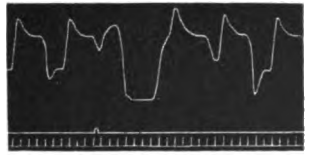


Fig. XXI.

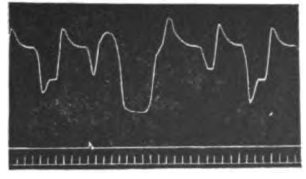


Fig. XXII.

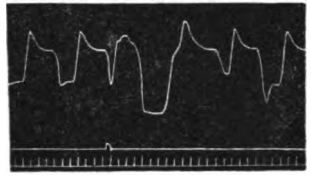


Fig. XXIII.

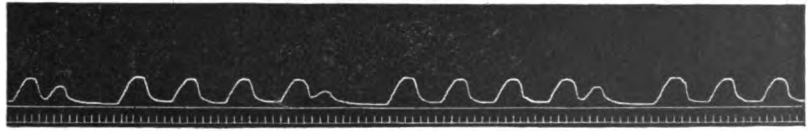


Fig. XXIV.

R. Oldenburg, München.

Digitized by Google

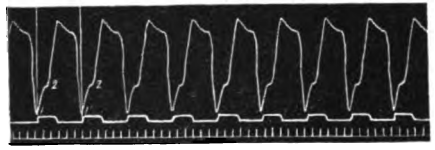


Fig. I.

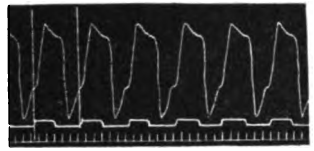


Fig. II.

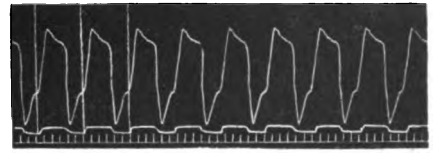


Fig. III.

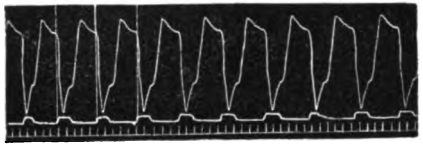


Fig IV.

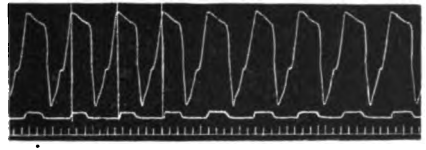


Fig. V.

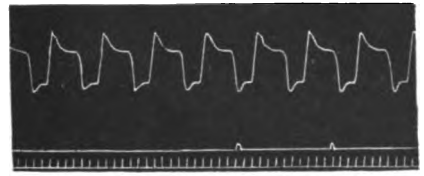


Fig. VI.

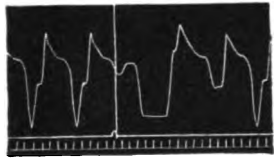


Fig. VII.

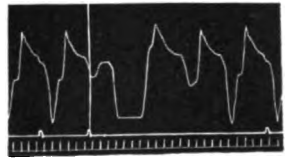


Fig. VIII.

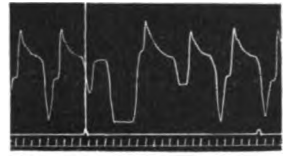


Fig. IX.

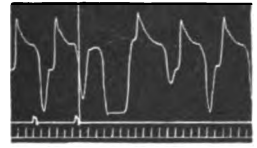


Fig. X.

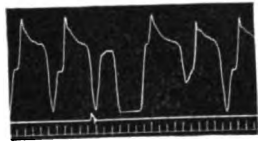


Fig. XI.

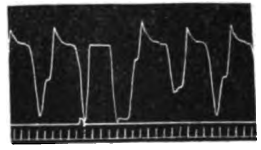


Fig. XII.

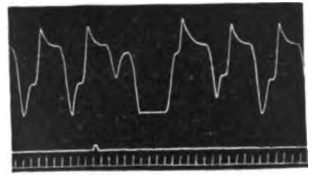


Fig. XIII.

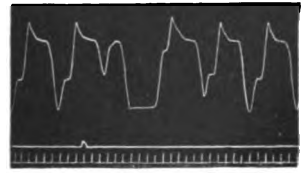


Fig. XIV.

Digitized by Google

Digitized by Google

7516

ZEITSCHRIFT

FÜR

BIOLOGIE

VON

W. KÜHNE, UND **C. VOIT,**

O. Ö. PROFESSOR DER PHYSIOLOGIE IN HEIDELBERG, O. Ö. PROFESSOR DER PHYSIOLOGIE IN MÜNCHEN.

3 2

XXIX. Band. Neue Folge Band XI.

1. Heft.

Inhalt.

Erfahrungen über Albumosen und Peptone. Von W. Kühne 1
Ueber die Entwicklung der motorischen Nervenendigung. Von Dr. Karl Mays. Mit Tafel I und II 41
Ueber die Folgen der Pankreasexstirpation beim Hund. Von Dr. med. Wilhelm Sandmeyer. (Aus dem physiologischen Institut zu Marburg) 86
Zur Frage nach der Bedeutung des Asparagins als Nahrungsstoff. Von Dr. S. Gabriel. (Mittheilung aus dem thierchemischen Institut der Universität Breslau) 115
Bemerkung zu der Mittheilung von Dr. S. Gabriel. Von Karl Voit 125
Ueber den Stoffwechsel bei Diabetes mellitus. Von Dr. Fritz Voit. (Aus dem physiologischen Institute zu München) 129
Ueber das Verhalten der Galactose beim Diabetiker. Von Dr. Fritz Voit. (Aus dem physiologischen Institute zu München) 147

MÜNCHEN UND LEIPZIG 1892.

DRUCK UND VERLAG VON R. OLDENBOURG.

Digitized by Google

ARCHIV FÜR HYGIENE.

Unter Mitwirkung hervorragender Hygieniker

herausgegeben

von

J. FORSTER, FR. HOFMANN, M. v. PETTENKOFER, M. RUBNER,

o. ö. Professoren der Hygiene und Directoren der hygienischen Institute an den Universitäten zu

AMSERDAM LEIPZIG MÜNCHEN BERLIN.

Preis für den Band von 4 Heften M. 15.—

Inhalt von Heft 3. XV. Bd.

Cholera-Studien. I. Von Prof. Dr. Max Gruber und Reg.-Arzt Dr. Emil Wiener. (Aus dem hygienischen Institute der Universität Wien.)

Ueber den Wärmeverlust des bekleideten Fusses durch Contakt mit dem Boden. Von Dr. Fr. Nothwang, Assistenten am hygienischen Institute zu Berlin.

Ueber die Bestimmung der Mauerfeuchtigkeit. Von Prof. Dr. K. B. Lehmann in Würzburg und Docent Ch. Nussbaum in Hannover.

Inhalt von Heft 4. XV. Bd.

Ueber die Wirksamkeit der Desinfectionsmittel bei erhöhter Temperatur. Von Dr. Adolf Heider, Assistent am hygienischen Institute der Universität Wien.

Die Kost der Haushaltungsschule und die Menage der Friedrich Krupp'schen Gussstahlfabrik in Essen. Ein Beitrag zur Volksernährung. Von Dr. W. Prausnitz, Privatdocent für Hygiene.

Inhalt von Heft 1. XVI. Bd.

Zur Unterscheidung des Typhusbacillus vom Bacterium coli commune. Von Dr. Enrico Ferrati. (Aus dem hygienischen Institute zu Göttingen.)

Die Verbreitung der Schwefelwasserstoffbildung unter den Bacterien. Von Dr. Stanitta-Balistreri aus Messina. (Aus dem hygienischen Institute zu Berlin.)

Mikromyces Hofmanni, eine neue pathogene Hyphomycetenart. Nach Untersuchungen von Dr. G. von Hofmann-Wellenhof und Dr. Th. von Genser. Beschrieben von Prof. Dr. Max Gruber. (Mit Tafel I.) (Aus dem hygienischen Institute der Universität Wien.)

Ueber Hosenträger. Von Dr. Buttersack.

Die Wanderungen des Schwefels im Stoffwechsel der Bacterien. Nach gemeinsam mit Dr. Stagnitta-Balistreri und Dr. Niemann angestellten Versuchen. Berichtet von Prof. Rubner.

Digitized by Google

JUN 23 1893

7576

ZEITSCHRIFT

FÜR

BIOLOGIE

VON

W. KÜHNE, UND **C. VOIT,**

O. Ö. PROFESSOR DER PHYSIOLOGIE IN HEIDELBERG, O. Ö. PROFESSOR DER PHYSIOLOGIE IN MÜNCHEN.

XXIX. Band. Neue Folge Band XI.

2. Heft.

Inhalt.

Seite

Die Eiweisszersetzung beim Menschen während der ersten Hungertage. Von Dr. W. Prausnitz. (Aus dem physiologischen Institute zu München) 151

Die Abstammung des beim Phlorhizindiabetes ausgeschiedenen Zuckers. Von Dr. W. Prausnitz. (Aus dem physiologischen Institute zu München) 168

Phlorhizindiabetes beim Frosche. Von M. Cremer. (Aus dem physiologischen Institute zu München) 175

Ueber verschiedenartige Chitine. Von Dr. N. P. Krawkow. (Aus dem Laboratorium für allgemeine und experimentelle Pathologie der militär-medicinischen Akademie zu St. Petersburg.) Mit Tafel III 177

Ueber den kleinsten Gesichtswinkel. Von Ernst Anton Wülfing in Tübingen . . . 199

Untersuchungen über die Ursache der Rhythmicität der Herzbewegungen. Von Dr. med. Karl Kaiser. (Mit Tafel IV.) 203

Stoffwechselversuche an einem Mädchen im Alter von 1 Jahr und 2 Monaten. Von Dr. W. Camerer, Urach 227

Entgegnung auf ein Referat, betr. Harnsäurebestimmung und die Differenz zwischen Gesammtstickstoff und Hüfner-Stickstoff. Von Dr. W. Camerer 235

Versuche über die Methode der Harnstoffbestimmung nach Hüfner. Von Dr. W. Camerer 239

Ein Beitrag zur Resorption durch die Blutgefässe. Von Dr. Leon Asher, Assistenzarzt an der Ohrenklinik. (Aus dem physiologischen Institute der Universität Heidelberg) 247

Phlorhizin-Versuche am Carenz-Kaninchen. Ein Beitrag zur Lehre von der Entstehung von Trauben-Zucker im Organismus aus zerfallendem Eiweiss. Von Max Cremer und Adolf Ritter. (Aus dem physiologischen Institute zu München) 256

MÜNCHEN UND LEIPZIG 1893.

DRUCK UND VERLAG VON R. OLDENBOURG.

Digitized by Google

ARCHIV FÜR HYGIENE.

Unter Mitwirkung hervorragender Hygieniker

herausgegeben

von

J. FORSTER, FR. HOFMANN, M. v. PETTENKOFER, M. RUBNER,

o. ö. Professoren der Hygiene und Directoren der hygienischen Institute an den Universitäten zu

AMSERDAM LEIPZIG MÜNCHEN BERLIN.

Preis für den Band von 4 Heften M. 15.—

Inhalt von Heft 2. XVI. Bd.

Schwankungen der Luftfeuchtigkeit bei hohen Lufttemperaturen in ihrem Einfluss auf den thierischen Organismus. Von Prof. Rubner.

Vergleich des Wärmestrahlungsvermögens trockener Kleidungsstoffe. Von Prof. Rubner.

Der Salpetergehalt verschiedener Fleischwaaren und der Pökelprocess. Von Dr. Fr. Nothwang, Assistenten am hygienischen Institute zu Berlin.

Die Zusammensetzung der Bacterien in ihrer Abhängigkeit von dem Nährmaterial. Von Dr. E. Cramer. (Aus dem hygienischen Institute zu Heidelberg.)

Der Nieske'sche Carbon-Natron-Ofen. Eine Untersuchung von Dr. Camillo Terni, Assistenten am hygienischen Institute der k. Universität zu Pisa.

Inhalt von Heft 3. XVI. Bd.

Eine Methode zur Bestimmung der Ventilation durch eine Kleidung. Von N. P. Schierbeck. (Aus dem hygienischen Institute in Berlin.)

Ueber das Wachsthum von Tuberkelbacillen auf pflanzlichen Nährböden. Von Marinestabsarzt Dr. Sander, kommandirt zum hygienischen Institute der Universität Berlin. (Mit Tafel III.)

Colonisation tropischer Länder: Ueberwindung der sanitären Hindernisse. Von Prof. Dr. E. Heyer in Wien.

Inhalt von Heft 4. XVI. Bd.

Hygienische Untersuchungen über Bleichromat. Von Prof. Dr. K. B. Lehmann theilweise unter Mitwirkung der Herren Dr. M. Schöppe aus Berlin und Dr. Leo Kern aus Esslingen (Rheinpfalz). (Aus dem hygienischen Institute zu Würzburg.)

Abhängigkeit des Wärmedurchgangs durch trockene Kleidungsstoffe von der Dicke der Schicht. Von Prof. Max Rubner.

Ueber die im Hühnerei vorkommenden Bacterienarten nebst Vorschlägen zu rationellen Verfahren der Eiconservirung. Von Dr. Zörkendörfer. (Aus dem hygienischen Institut zu Berlin.)

Einladung zur Achtzehnten Versammlung des Deutschen Vereins für öffentliche Gesundheitspflege in Würzburg am 25., 26., 27. und 28. Mai 1893.

Digitized by Google

4576

ZEITSCHRIFT

FÜR

BIOLOGIE

VON

W. KÜHNE, UND C. VOIT,
O. Ö. PROFESSOR DER PHYSIOLOGIE IN HEIDELBERG, O. Ö. PROFESSOR DER PHYSIOLOGIE IN MÜNCHEN.

XXIX. Band. Neue Folge Band XI.

3. Heft.

1893

Inhalt.

Seite

Ueber Resorption und Secretion im Magen und deren Beeinflussung durch Arzneimittel. Von Dr. med. u. phil. J. Brandl, Assistent des Institutes. (Aus dem pharmakologischen Institute zu München) 277

Erfahrungen über Albumosen und Peptone. Von W. Kühne 308

Beiträge zur Frage der Secretion und Resorption im Dünndarm. Von Dr. Fritz Voit. (Aus dem physiologischen Institute zu München) 325

Stoffwechselversuche an meinen Kindern. Von Dr. W. Camerer 398

MÜNCHEN UND LEIPZIG 1893.
DRUCK UND VERLAG VON R. OLDENBOURG.

Digitized by Google

Digitized by Google

BIOLOGICAL LABORATORIES LIBRARY
HARVARD UNIVERSITY

Return this book on or before the last
date stamped below

Library

Digitized by Google

3 2044 102 933 298

Digitized by Google